

- Kinoshita Y, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Inada T, Yoneda H, Iwata N, **Ozaki N** No association with the calcineurin A gamma subunit gene (PPP3CC) haplotype to Japanese schizophrenia. *J Neural Transm*, 112: 1255-1262, 2005.
- Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, **Ozaki N** No association of serotonin transporter gene (SLC6A4) with schizophrenia and bipolar disorder in Japanese patients: association analysis based on linkage disequilibrium. *J Neural Transm*, Aug 5, 2005 [Epub ahead of print].
- Iidaka T, **Ozaki N**, Matsumoto A, Nogawa J, Kinoshita Y, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T, Sadato N A variant C178T in the regulatory region of the serotonin receptor gene HTR3A modulates neural activation in the human amygdale. *J Neurosci* 25 (27): 6460-6466, 2005.
- Ikeda M, Iwata N, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, **Ozaki N** Positive Association of the Serotonin 5-HT(7) Receptor Gene with Schizophrenia in a Japanese Population. *Neuropsychopharmacology*, Sep 28, 2005 [Epub ahead of print].
- Saito S, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Inada T, **Ozaki N** No association was found between a functional SNP in ZDHHC8 and schizophrenia in a Japanese case-control population: *Neurosci Lett*, 374 (1): 21-24, 2005.
- Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Ohtani K, Kishimoto M, Morio A, Imamura T, Sakai A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, **Ozaki N**, Kuroda S A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci Lett*, 376 (3): 182-187, 2005.
- Hakamata Y, Takahashi N, Ishihara R, Saito S, **Ozaki N**, Honjo S, Ono Y, Inada T No association between monoamine oxidase A promoter polymorphism and personality traits in Japanese females. *Neurosci Lett*, 389 (3): 121-123, 2005.
- Nishiyama T, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Furukawa T, **Ozaki N** Haplotype association between GABAA receptor γ 2 subunit gene (GABRG2) and methamphetamine use disorder. *Pharmacogenomics J*, 5 (2): 89-95, 2005.
- Hashimoto R, Yoshida M, **Ozaki N**, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H A missense polymorphism (H204R) of a Rho GTPase-activating protein, the chimerin 2 gene, is associated with schizophrenia in men. *Schizophr Res*, 73 (2-3): 383-385, 2005.
- Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, **Ozaki N** Positive association of AKT1 haplotype to Japanese methamphetamine use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9: 77-81, 2006.

2. 学会発表

鈴木竜世, 西山毅, 山之内芳雄, 北島剛司, 池田匡志, 木下葉子, 岸太郎, 尾崎紀夫, 岩田仲生: セロトニン2A受容体遺伝子(HTR2A)T102C多型と統合失調症の陰性症状: リスペリドン単剤治療下でのPANSS陰性症状評価尺度を用いた関連解析. 第15回日本臨床精神神経薬理学会, 2005.

田中美鈴, 小林大介, 村上裕子, 鈴木竜世, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 原口浩一, 家入一郎, 細井昌子, 澤田康文, 久保千春, 美根和典: Paroxetineによる嘔気・嘔吐発現と5-HT3B受容体遺伝子多型との関連. 第15回日本臨床精神神経薬理

学会 東京, 2005.

齋藤真一, 高橋長秀, 前野信久, 暁飛, 青山渚, 石原良子, 池田匡志, 山之内芳雄, 北島剛司, 鈴木竜世, 山田光彦, 岩田仲生, 稲田俊也, 尾崎紀夫: 小胞関連膜タンパク (VAMP 2) 遺伝子多型によるうつ病患者におけるフルボキサミン反応性予測. 第15回日本臨床精神神経薬理学会 東京, 2005.

橋本亮太, 増井拓哉, 久住一郎, 鈴木克治, 田中輝明, 中川伸, 鈴木竜世, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 加藤忠史, 小山司, 功刀浩: BDNFのVal66Met多型とリチウムの治療反応性. 精神神経学学会, 埼玉, 2005.

尾崎紀夫, 北島剛司, 稲田俊也, 岩田仲生: 抗うつ薬に対する臨床反応性と遺伝子多型. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回神経精神薬理学会 シンポジウム: 精神神経疾患のファルマコジェネティクス 大阪, 2005.

Ozaki N: Pharmacogenetics of antidepressant response. 12th Annual Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics: Luncheon Seminar, Kyoto, 2005.

Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Ikeda M, Kinoshita Y, Iwata N, Ozaki N: Pharmacogenetic study of fluvoxamine response in major depression using 5HTT, 5HT2A and 5HT3A gene polymorphisms; second report. 12th Annual Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics Kyoto, 2005.

Yamanouchi Y, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Ozaki N: Dopamine Receptors Polymorphisms and Risperidone Response. 12th Annual Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics Kyoto, 2005.

Suzuki T, Iwata N, Nishiyama T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N: No association between FKBP5 and response to fluvoxamine treatment. 12th Annual Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics Kyoto, 2005.

Xiaofei J, Ishihara R, Takahashi N, Saito S, Maeno N, Aoyama N, Inada T, Ozaki N: Relationship between HTR3A and treatment-resistant schizophrenia. 12th Annual Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics Kyoto, 2005.

H. 知的財産権の出願・取得状況(予定も含む。)

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究

分担研究者 近藤毅 琉球大学医学部高次機能医科学講座精神病態医学分野

研究要旨

「ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療の開発」の研究課題において、「抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究」を分担研究として担当したので、平成17年度における研究成果を報告する。

TaqI A および-141C *Ins/Del* などの dopamine D2 受容体遺伝子多型の組み合わせにより、治療用量の定型抗精神病薬に対する反応は80%の的中率で予測された。また、反応良好マーカーである *A1* 遺伝子 (+) / *Del* 遺伝子 (-) の組み合わせで偽陽性であった群においても錐体外路症状スコアは有意に高値であったことから、これらの遺伝子多型の組み合わせが、総じて定型抗精神病薬への感受性の高さを予測する因子であることが示唆された。

代表的な非定型抗精神病薬 risperidone への反応については、血中薬物濃度 20 ng/ml 以下において nonresponse が、80 ng/ml 以上においては錐体外路性副作用による intolerance が明らかとなり、薬物動態により反応性が規定されることが判明した。一方、risperidone の投与量が 6 mg/日に収束された場合、定型抗精神病薬と同様に、*A1* 遺伝子 (+) または *Del* 遺伝子 (-) の症例で治療反応性および錐体外路性副作用スコアがともに高くなっており、同一の薬物動態学的条件では dopamine D2 受容体遺伝子多型などの薬力学的因子が予測指標として重要な意味を持つことが判明した。

A. 研究目的

ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療の開発のため、抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的側面を分担研究として担当した。平成17年度は、dopamine受容体遮断薬などの定型抗精神病薬に加え、臨床的に頻用されている非定型抗精神病薬の代表である risperidone について、それらの治療効果及び副作用と dopamine D2受容体遺伝子多型との関連を検討することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

Dopamine D2 受容体遺伝子多型を用いた定型抗精神病薬への反応の予測精度を検討するため、平成17年度末までに、未治療または治療中断後1ヶ月以上を経て急性増悪をきたした統合失調症の患者を対象に、急性期治療を3週間行うと

もに各週毎に Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) による治療効果について定量的評価を行った。これらの対象症例の内訳は、dopamine 受容体遮断薬である nemonapride による治療例 19 例および bromperidol 治療例 30 例の計 49 例であり、弘前大学との協力により全症例の収集が達成された。これらの症例について、dopamine 受容体の密度や機能を修飾すると報告されている *TaqI A* および-141C *Ins/Del* の2つの dopamine D₂ 受容体遺伝子多型を PCR 法にて同定した。dopamine 受容体の密度や機能の低下に関連する *TaqI A* 遺伝子多型の *A1* 遺伝子保有者 (*A1/A1* および *A1/A2*) と -141C *Ins/Del* 遺伝子多型の *Del* 遺伝子非保有者 (*Ins/Ins*) に着目しながら全症例の分類を試み、*TaqI A* および-141C *Ins/Del* の各遺伝子多型、および2つの遺伝子多型の組み合わせによる反応予測の精度および妥当性について統計学的な解析を行った。

次に、dopamine 受容体遺伝子多型と非定型抗精神病薬 risperidone の反応（治療効果・副作用）についても同様の検討を行った。平成 17 年度末までに弘前大学との協同により、同一プロトコールで 19 症例が収集された。これらの対象症例はランダムに 3 種類の投与量に割付され、その内訳は、6 例が 2 mg/日、7 例が 6 mg/日、6 例が 12 mg/日であった。これらの投与量に 3 週間固定した後、次に 6 mg/日にて 1 週間の投与を行った。3 週後に risperidone および活性代謝産物である 9-hydroxyrisperidone の定常状態血漿薬物濃度を行い、両者の総和を薬物動態学的な薬理活性（active moiety）として、治療反応および副作用との関連を検討した。また、dopamine D₂受容体遺伝子多型については、4 週後の治療効果および副作用との関連を検討した。

C. 研究結果

定型抗精神病薬にて治療された 49 例において、A1 遺伝子および Del 遺伝子の保有／非保有の組み合わせからなる 4 群が形成された。その結果、A1 遺伝子（+）または Del 遺伝子（-）の条件を満たす群では良好な反応性が得られ、A1 遺伝子（-）かつ Del 遺伝子（+）群では治療抵抗性が示された（Fisher exact test : $p=0.049$ ）。全症例における予測パラメーターは、sensitivity 90.6%、specificity 35.3%、efficiency 71.4%であり、positive predictive value (PPV) および negative predictive value (NPV) は各々 72.5%、66.7%であった。また、反応良好マーカーである A1（+）／Del（-）の組み合わせで偽陽性であった群では、錐体外路症状スコアが他群の約 2 倍以上と有意に高値であった。

49 例の中から治療用量を越えた症例 19 例（haloperidol 換算量 12 mg/日以上）を除き、常用量で治療された 30 例に焦点を当てて同様の検討を行ったところ、治療反応の予測精度はさらに向上し（Fisher exact test : $p=0.0045$ ）、各パラメーターに関しても sensitivity 94.7%、specificity 54.5%、efficiency 80.0%、PPV 78.3%、NPV 85.7%と上昇をみた。

以上より、治療用量の定型抗精神病薬による治療において、その反応性は TaqI A および -141C Ins/Del の 2 つの dopamine D₂受容体遺伝子多型により、高い精度での予測が可能であり、これらは臨床応用可能なレベルにあることが明らかにされた。

次に、代表的な非定型抗精神病薬 risperidone にて治療された 19 例について、薬物動態学および薬力学的観点の両面から治療反応の予測指標を探索した。2、6、12 mg/日のいずれかにて投与量を 3 週間固定した 19 例において、血漿薬物濃度（active moiety）と臨床反応（治療効果・錐体外路性副作用）との関連を検討したところ、血漿薬物濃度と症状改善率との間には $y = 17.1\text{Ln}(x) - 10.9$ ($r^2=0.36$, $p<0.02$) の nonlinear な相関が示され、特に 20 ng/ml 以下においては nonresponse である確率が高かった。また、血漿薬物濃度と錐体外路性副作用スコアとの間には linear な正の相関 ($r_s=0.789$, $p<0.001$) が認められ、80 ng/ml 以上においては錐体外路性副作用による intolerance が明らかであった。以上の結果より、薬物動態学的指標は risperidone への反応性に一定の影響をおよぼすことが判明した。

引き続き、3 週後より risperidone の投与量を 6 mg/日に収束させ、薬物動態学的条件を同一にした後に、TaqI A および -141C Ins/Del の 2 つの dopamine D₂受容体遺伝子多型と risperidone の臨床反応との関連を検討した。その結果、定型抗精神病薬と同様に、A1 遺伝子（+）または Del 遺伝子（-）のいずれかの条件を満たす症例では、A1（-）／Del（+）群と比較して、治療反応性および錐体外路性副作用スコアの両者がともに高かった。したがって、risperidone においても同一の薬物動態学的条件下では dopamine D₂受容体遺伝子多型などの薬力学的因子が薬物反応の予測指標として重要な意味を持つことが判明した。

D. 考察

今回の結果より、TaqI A および -141C Ins/Del dopamine 受容体遺伝子多型の組み合わせ同定は、dopamine 受容体遮断薬に対する臨床反応の予測

において、その精度および妥当性に優れており、特に常用量にて使用するという条件下では、反応予測の治療前指標として実際上の臨床応用を行うに足るレベルに達しているものであることが示唆された。

非定型抗精神病薬である risperidone に関しては、投与量の範囲が比較的広いものである場合には、血漿薬物濃度などの薬物動態学的指標により、治療効果や副作用を予測することが可能であり、risperidone および活性代謝産物である 9-hydroxy-risperidone の血漿濃度の総和である active moiety が 20-80 ng/ml の範囲の中に有効な治療域があると考えられた。なお、risperidone から 9-hydroxyrisperidone への代謝は cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) に強力に依存することが知られているが、親薬剤と代謝産物は同程度の薬理効果を有しており、しかもそれらの総和が本剤の薬理効果全体に寄与しうる。このため、CYP2D6 遺伝子多型により、risperidone/9-hydroxy-risperidone の代謝比には差異を生じても、総体としての active moiety には変化がないことが予想され、CYP2D6 遺伝子多型自体は臨床反応の直接的な予測にはつながらないものと考えられる。

一方、全症例で3週後より risperidone 投与量を 6 mg/日に収束させた後の薬物動態学的条件が統一された状況下においては、定型抗精神病薬の際と同様に、dopamine D₂ 受容体遺伝子多型が risperidone の治療効果や錐体外路性副作用の程度を予測するのに一定の有用性を発揮した。この点に関しては、risperidone が定型抗精神病薬に匹敵する強力な dopamine D₂ 受容体遮断作用を有しており、dopamine 受容体密度および機能を修飾する dopamine D₂ 受容体遺伝子多型の影響を受けやすかったためである可能性が考えられよう。

しかしながら、詳細な関連を検討するためにはまだ症例数が十分ではないため、弘前大学を中心とした他の研究分担機関との協同により、さらなる症例の収集を行う予定である。また、risperidone が dopamine 受容体とともに serotonin 受容体にも同様に強力な遮断効果を有することから、dopamine D₂ 受容体遺伝子多型のみならず複数の serotonin

受容体遺伝子多型との関連において、risperidone への反応性を検討し、予測精度を高めていく必要があると考えられた。

E. 結論

TaqI A および-141C *Ins/Del* などの dopamine D₂ 受容体遺伝子多型の組み合わせにより、治療用量の定型抗精神病薬に対する反応は 80%の的中率で予測された。また、反応良好マーカーである *A1* 遺伝子 (+) / *Del* 遺伝子 (-) の組み合わせで偽陽性であった群においても錐体外路症状スコアは有意に高値であったことから、これらの遺伝子多型の組み合わせが、総じて定型抗精神病薬への感受性の高さを予測する因子であることが示唆された。今回の結果は、上記の2つの受容体遺伝子多型の組み合わせ同定が、常用量における dopamine 受容体遮断薬に対する臨床反応の予測において、十分な臨床応用性を持った有用なツールであることを示したものである。

代表的な非定型抗精神病薬 risperidone への反応については、血中薬物濃度 20 ng/ml 以下において nonresponse が、80 ng/ml 以上においては錐体外路性副作用による intolerance が明らかとなり、薬物動態により反応性が規定されることが判明した。一方、risperidone の投与量が 6 mg/日に収束された場合、定型抗精神病薬と同様に、*A1* 遺伝子 (+) または *Del* 遺伝子 (-) の症例で治療反応性および錐体外路性副作用スコアがともに高くなっており、同一の薬物動態学的条件下では dopamine D₂ 受容体遺伝子多型などの薬力学的因子が予測指標として重要な意味を持つことが示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakagami T, Yasui-Furukori N, Saito M, Mihara K, De Vries R, Kondo T, Kaneko S. Thioridazine inhibits risperidone metabolism: a clinically relevant drug interaction. *J Clin Psychopharmacol.*

25, 89-91, 2005.

Wang J, Hirayasu Y, Hokama H, Tanaka S, **Kondo T**, Zhang M, Xiao Z. Influence of duration of untreated psychosis on auditory P300 in drug-naive and first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 59, 209-14, 2005.

近藤毅, 佐久本昇. 統合失調症の薬物療法の展望—薬理遺伝学の応用可能性—. *精神科治療学* 20, 19-26. 2005.

近藤毅, 永井五洋. 精神科薬物療法の基本. 抗精神病薬. *精神科* 6, 423-429, 2005.

近藤毅. 精神科治療のテーラーメイド化を進めるうえでの基本コンセプト. *精神科* 7, 405-408, 2005.

2. 学会発表

Yasui-Furukori N, **Kondo T**. Clinical pharmacogenetics in the treatment of schizophrenia. The 12th annual meeting of Pacific RIM Association for Clinical Pharmacogenetics, Kyoto, Japan, 2005.

中村明文, 佐久本昇, 古郡規雄, 鈴木昭仁, 永井五洋, 三原一雄, 近藤毅. Dopamine D2 受容体遺伝子を用いた dopamine 受容体遮断薬に対する治療反応性の予測精度の向上. 第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005.

佐久本昇, 古郡規雄, 中村明文, 鈴木昭仁, 永井五洋, 三原一雄, 近藤毅. Risperidone と 9-hydroxy- risperidone の血漿濃度とその治療効果及び副作用発現との関連. 第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005.

永井五洋, 小野真吾, 三原一雄, 近藤毅. 代謝動態学的側面からみたバルプロ酸徐放剤の安全性—単回投与時の従来剤と徐放剤の代謝動態の比較—. 第15回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005.

H. 知的財産権の出願・取得状況(予定も含む。)

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する
個別化治療法の開発

分担研究者 山田光彦 国立精神・神経センター精神保健研究所 部長

研究要旨

我々はこれまでに抗うつ薬の奏効機転に関与する候補遺伝子を網羅的に探索してきた。一方、ストレス等によりヒト海馬歯状回の神経新生が減少すること、抗うつ薬や電気けいれん療法により回復することなどの知見により、うつ病の治癒機転に神経新生が関与することが示唆されている。そこで、我々が同定してきた候補遺伝子の中で神経新生に関与する遺伝子をレーザーキャプチャーマイクロダイセクション法、マイクロアレイ法により2次スクリーニングした。その結果、複数の候補遺伝子を選別することに成功した。SSRIの代謝系、薬理作用を考慮したターゲット遺伝子の解析（CYP系、セロトニン系、GABA系、DA系）に加え、我々が絞り込んだ神経新生等のうつ病治癒機転に重要な機能を有する候補遺伝子について遺伝子多型を検索することにより、統合失調症及び気分障害の患者の個別化医療の実現、画期的治療薬開発そして発症脆弱性遺伝子解明に迫れるものとする。

A. 研究目的

感情障害は特に自殺率が高くまた患者の経済的生産性が低下するなど社会的損失や患者家族の長期にわたる負担が大きい精神障害である。さらに、慢性的経過や再発を繰り返す等、国家財政における医療経済的負担も大きい。そのため、感情障害の病態を理解し有効な治療法を開発することは我々精神医学研究者にとって急務の課題となっている。近年、ゲノム科学の進展により、分子生物学的研究手法を用いることで感情障害の病態における役割を解明することが可能となってきた。我々はこれまでに抗うつ薬の奏効機転に関与する候補遺伝子を網羅的に探索してきた。現在までに、複数の候補遺伝子をラット前頭葉皮質から同定し、antidepressant related genes (ADRGs) と名付けて検討を進めている。一方、ストレス等によりヒト海馬歯状回の神経新生が減少すること、抗うつ薬や電気けいれん療法により回復することなどの知見により、うつ病の治癒機転に神経新生が関与することが示唆されている。そこで、我々が同定してきた707の候補遺伝子の中から神経新生に関与する遺伝子を絞り込むことを目的とした。

B. 研究方法

実験には、Sprague-dawley (SD) 系雄性ラットを用い、5週齢のものを入荷し2週間環境に馴化させた後、7週齢目より以下の処置を開始した。イミプラミン、サートラリン、ベンラファキシン(10 mg/kg)、フルオキセチン(5 mg/kg)を1日1回3週間腹腔内投与した。対照群には溶媒として用いた1.5% Tween 80含有生理食塩水を投与した。ECT処置は、SD系雄性ラットをセボフルンにより吸入麻酔した。クリップ式電極のスポンジ部分を生理食塩水で湿らせ、ラットの左右耳介前方部付近をはさんだ。UGO Basile社製、モデル7800を使用し、電気的設定は、299 Hz、振幅0.9、電流90 mA、電撃時間1秒とした。この処置を、隔日1回、計7回施行した。

最終投与または処置から4日後に、5-bromo-2'deoxyuridine (BrdU, 75 mg/kg, 2時間毎, 4回)を腹腔内投与し、24時間後、灌流固定し、脳を摘出した。40 μmにスライスし、抗BrdU抗体による免疫染色を行い、BrdU陽性細胞を確認し、カウントした。BrdU陽性細胞及びその周辺をレーザーキャプチャーマイクロダイセクションシステムにより切り分け捕捉し、RNA抽出、増幅、ラベル後、ADRG遺伝子をスポットしたADRG microarrayを解析した。

すべての動物実験は動物愛護上十分な配慮を

し、NIHガイドラインに準拠した動物実験プロトコールに基づき、施設内審査委員会の規定に則り倫理性と科学性に十分配慮して実施した。

C. 研究結果

抗うつ薬長期投与、電気けいれん負荷ラットの脳スライスを用いて抗BrdU抗体による免疫染色を行った結果、対照群及び処置群において海馬歯状回顆粒細胞下層に抗BrdU陽性細胞数が認められた。これらの陽性細胞数をカウントした結果、サートラリン投与で対照群の約200 %と有意な増加が認められた。また、イミプラミン、フルオキセチン、ベンラファキシン投与群においてもそれぞれ約120 %、160 %、150 %と増加傾向が認められた。さらにECT処置群では約230 %と有意な増加が認められた。また、これらのBrdU陽性細胞は、海馬歯状回顆粒細胞下層（内側）に偏っていることが明らかとなった。そこで、BrdU陽性細胞を含む顆粒細胞層の内側と外側をレーザーキャプチャーマイクロダイセクションシステムにより切り分け、ADRG microarrayを解析した。その結果、ADRG#116、#429、#485、#604の発現増加が認められた。

D. 考察

現在、新規抗うつ薬の開発は神経伝達物質の薬理学に基づいて行われており、選択的セロトニン再取り込み阻害薬などの開発が進み一定の成果を上げている。しかしながら、これらの抗うつ薬も、シナプス間隙におけるモノアミン濃度を増加させることにより抗うつ作用を発揮するという「モノアミン仮説」に基づく抗うつ薬の限界を超えるものではない。実際、こうした急性薬理作用が脳内において直ちに起こるのに対して、臨床場面では治療効果の発現に数週間かかることが経験的にわかっており、何らかの遺伝子発現機構を介する神経可塑的变化が大きく関与していると考えられる。そのため、うつ病治癒機転の基盤となる神経化学的メカニズムを既存の仮説にとらわれることなく解明することは急務の課題である。

これまでに、我々は Differential Display 法を用

いて、対照群に比べて抗うつ薬3週間投与において特異的に発現が増減する複数の cDNA 断片を同定してきた(ADRG#1-707)。本研究では、我々がこれまでに同定してきたうつ病の治癒機転に重要なこれらの遺伝子の中から、最近、うつ病との密接な関係が報告されている神経新生に関与する遺伝子の絞り込みを行った。これらの候補遺伝子の多型を、SSRIの代謝系、薬理作用を考慮したターゲット遺伝子の解析（CYP系、セロトニン系、GABA系、DA系）に加え同定していくことにより、主任研究者が行う「統合失調症及び気分障害の患者の個別化医療の実現、画期的治療薬開発そして発症脆弱性遺伝子解明」に寄与するものと考えられた。

E. 結論

抗うつ薬の奏効機転に重要と考えられる候補遺伝子(ADRG)の中から、うつ病との密接な関係が報告されている神経新生に関与する遺伝子を選別、同定した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi K, Yamada M, Ohata H, Momose K, Higuchi T, Honda K, **Yamada M** Expression of Ndr2 in the rat frontal cortex after antidepressant and electroconvulsive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol.* 8: 381-389, 2005.

Yamada M, Iwabuchi T, Takahashi K, Turahashi C, Ohata H, Honda K, Higuchi T, **Yamada M** Identification and Expression of Frizzled-3 Protein in Rat Frontal Cortex After Antidepressant and Electroconvulsive Treatment. *J. Pharmacol. Sci.* 99: 239-246, 2005.

Takahashi K, Yamada M, Ohata H, Honda K, **Yamada M** Ndr2 promotes neurite outgrowth of NGF-differentiated PC12 cells. *Neurosci Lett* 388: 157-162, 2005. Kudo K, Yamada M, Takahashi K, Nishioka G, Tanaka S, Hashiguchi T, Fukuzako H, Takigawa M, Higuchi T, Momose

K, Kamijima K, **Yamada M** Repetitive transcranial magnetic stimulation induces kf-1 expression in the rat brain. Life Sci. 76: 2421-2429, 2005.

その他

なし

Yamada M, Yamada M, Higuchi T Antidepressant-elicited changes in gene expression, Remodeling of neuronal circuits as a new hypothesis for drug efficacy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 29: 999-1009, 2005.

2. 学会発表

Yamada M, Saito A : Novel therapeutic targets for antidepressants: a study on olfactory bulbectomized rats. The 12th Annual Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics (PRACP 2005), Kyoto, 2005.

Yamada M: Antidepressant-elicited changes in gene expression. 158th American Psychiatric Association, Atlanta, 2005.

Yamada M, Higuchi T : Pharmacogenomics in search for novel therapeutic targets for antidepressants. 8th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP), Vienna, 2005.

Yamada M, Higuchi T : Identification of Frz/Wnt-mediated signaling cascade as a new molecular target for mood disorder. 8th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP), Vienna, 2005.

Yamada M, Saitoh A, Kamei J, Yamada M : 新規抗うつ薬のターゲット探索 (Novel target systems for future antidepressant research) . 第28回日本神経科学大会, 横浜, 2005.

Takahashi K, Yamada M, Honda K, Yamada M : ラット前頭葉皮質における抗うつ薬及びECTによるNdr2発現変化 (Expression of Ndr2 after antidepressants and ECT in the rat frontal cortex) . 第28回日本神経科学大会, 横浜, 2005.
Yamada M: Neuron-Glial interaction as a novel target system for antidepressant. 第48回日本神経化学会大会, 福岡, 2005.

H. 知的財産権の出願・取得状況(予定も含む。)

特許取得 なし

実用新案登録 なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
		染矢俊幸、 下田和孝、 渡部雄一郎	そこが知りたい 精神科薬物療法 Q&A	星和書店	東京	2005	366
染矢俊幸、 高橋誠	診断と分類	佐藤光源、 丹羽真一、 井上新平	統合失調症の治 療	朝倉書店	東京	印刷中	
川嶋義章、 染矢俊幸	薬物療法と遺伝子多 型	大野裕	チーム医療のた めの最新精神医 学ハンドブック	弘文堂	東京	印刷中	

2. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe Y, Fukui N, Muratake T, Kaneko N, Someya T	No association of <i>EGF</i> polymorphism with schizophrenia in a Japanese population.	Neuroreport	16(4)	403-405	2005
Muratake T, Fukui N, Kaneko N, Amagane H, Someya T	Linkage disequilibrium in aquaporin 4 gene and association study with schizophrenia	Psychiatry Clin Neurosci	59(5)	595-598	2005
Reist C, Albers LJ, Marder SR, Williams-Jones B, Wu JC, Mee S, Shimoda K, Someya T, Ozdemir V	A candidate pathway strategy for integration of pharmacogenomic components of variability in a ntip psychotic treatment outcomes: a focus on aripiprazole	Curr Pharmacogenomics	3	305-317	2005
Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Furukori H, Kaneko S	Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients	J Clin Psychopharmacol	25	527-532	2005
Nakagami T, Yasui-Furukori N, Saito M, Tateishi T, Kaneko S	Effect of verapamil on pharmacokinetics and pharmacodynamics of risperidone: in vivo evidence of involvement of P-glycoprotein in risperidone disposition.	Clin Pharmacol Ther	78(1)	43-51	2005
Yasui-Furukori N, Inoue Y, Kaneko S, Otani K	Determination of fluvoxamine and its metabolite fluvoxamino acid by liquid-liquid extraction and column-switching high-performance liquid chromatography	J Pharm Biomed Anal	37(1)	121-125	2005

Ohgake S, Hashimoto K, Shimizu E, Koizumi H, Okamura N, Koike K, Matsuzawa D, Sekine Y, Inada T, Ozaki N , Iwata N, Harano M, Komiyaama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Shirayama Y, Iyo M	Functional polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis	Addict Biol	10(2)	145-148	2005
Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N	No association of GSK3beta gene (GSK3B) with Japanese schizophrenia	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	134(1)	90-92	2005
Hashimoto T, Hashimoto K, Matsuzawa D, Shimizu E, Sekine Y, Inada T, Ozaki N , Iwata N, Harano M, Komiyaama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M	A functional glutathione S-transferase P1 gene polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	135(1)	5-9	2005
Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Inada T, Ujike H, Ozaki N	Association Analysis of Chromosome 5 GABA(A) Receptor Cluster in Japanese Schizophrenia Patients	Biol Psychiatry	58(6)	440-445	2005
Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshiya Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyaama T, Yamada M, Sora I,	Positive association of AKT1 haplotype to Japanese methamphetamine use disorder	Int J Neuropsychopharmacol	8	1-5	2005

Ujike H, Inada T, Ozaki N					
Hashimoto R, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N , Kamijima K, Kunugi H	Association study of the frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders	J Neural Transm	112	303-307	2005
Kinoshita Y, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Inada T, Yoneda H, Iwata N, Ozaki N	No association with the calcineurin A gamma subunit gene (PPP3CC) haplotype to Japanese schizophrenia	J Neural Transm	112(9)	1255-1262	2005
Iidaka T, Ozaki N , Matsumoto A, Nogawa J, Kinoshita Y, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T, Sadato N	A variant C178T in the regulatory region of the serotonin receptor gene HTR3A modulates neural activation in the human amygdala	J Neurosci	25(27)	6460-6466	2005
Ikeda M, Iwata N, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N	Positive Association of the Serotonin 5-HT(7) Receptor Gene with Schizophrenia in a Japanese Population	Neuropsychopharmacology		1-6	2005
Saito S, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Inada T, Ozaki N	No association was found between a functional SNP in ZDHHC8 and schizophrenia in a Japanese case-control population	Neurosci Lett	374(1)	21-24	2005
Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Ohtani K, Kishimoto M, Morio A, Imamura T, Sakai A, Inada T,	A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia	Neurosci Lett	376(3)	182-187	2005

Harano M, Komiyaama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N , Kuroda S					
Hakamata Y, Takahashi N, Ishihara R, Saito S, Ozaki N , Honjo S, Ono Y, Inada T	No association between monoamine oxidase A promoter polymorphism and personality traits in Japanese females	Neurosci Lett	389(3)	121-123	2005
Nishiyama T, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyaama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Furukawa T, Ozaki N	Haplotype association between GABAA receptor γ 2 subunit gene (GABRG2) and methamphetamine use disorder	Pharmacogenomics J	5(2)	89-95	2005
Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki N , Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H	A missense polymorphism (H204R) of a Rho GTPase-activating protein, the chimerin 2 gene, is associated with schizophrenia in men	Schizophr Res	73(2-3)	383-385	2005
Nakagami T, Yasui-Furukori N, Saito M, Mihara K, De Vries R, Kondo T , Kaneko S	Thioridazine inhibits risperidone metabolism: a clinically relevant drug interaction	J Clin Psychopharmacol.	25	89-91	2005
Wang J, Hirayasu Y, Hokama H, Tanaka S, Kondo T , Zhang M, Xiao Z	Influence of duration of untreated psychosis on auditory P300 in drug-naive and first-episode schizophrenia	Psychiatry Clin Neurosci	59	209-214	2005
Takahashi K, Yamada M, Ohata H,	Expression of Ndr2 in the rat frontal cortex after antidepressant and electroconvulsive treatment	Int. J. Neuro-psychopharmacol.	8	381-389	2005

Momose K, Higuchi T, Honda K, Yamada M					
Yamada M, Iwabuchi T, Takahashi K, Turahashi C, Ohata H, Honda K, Higuchi T, Yamada M	Identification and Expression of Frizzled-3 Protein in Rat Frontal Cortex After Antidepressant and Electroconvulsive	J. Pharmacol. Sci.	99	239-246	2005
Takahashi K, Yamada M, Ohata H, Honda K, Yamada M	Ndr2 promotes neurite outgrowth of NGF- differentiated PC12 cells	Neurosci. Lett	388	157-162	2005
Kudo K, Yamada M, Takahashi K, Nishioka G, Tanaka S, Hashiguchi T, Fukuzako H, Takigawa M, Higuchi T, Momose K, Kamijima K, Yamada M	Repetitive transcranial magnetic stimulation induces kf-1 expression in the rat brain	Life Sci.	76	2421-2429	2005
Yamada M, Yamada M, Higuchi T	Antidepressant-elicited changes in gene expression, Remodeling of neuronal circuits as a new hypothesis for drug efficacy	Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry	29	999-1009	2005
Suzuki Y, Sawamura K, Someya T	Polymorphisms in 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene and cytochrome P4502D6 gene synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients	Neuropsychopharmacology	(in press: epub ahead of print)		2005
Fukui N, Muratake T, Kaneko N, Amagane H, Someya T	Supportive evidence for neureglin 1 as a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese population	Neurosci Lett	(in press: epub ahead of print)		2005
Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N	No association of serotonin transporter gene (SLC6A4) with schizophrenia and bipolar disorder in Japanese patients: association analysis based on linkage disequilibrium	J Neural Transm	(in press: epub ahead of print)		2005
Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, Inoue Y, Someya T	The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine	Pharmacogenomics J	(in press)		
Watanabe Y, Muratake T, Kaneko N, Nunokawa A,	No association between the brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia in a Japanese population	Schizophrenia Res	(in press)		

Someya T					
Watanabe Y, Muratake T, Kaneko N, Fukui N, Nara Y, Someya T	No association between the tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphisms and schizophrenia in a Japanese population	Psychiatry Res	(in press)		
大塚道人, 澤村一司, 染矢俊幸	Risperidoneの液剤はその錠剤と比較して鎮静効果が高いか?	臨床精神薬理	8(1)	92-93	2005
鈴木雄太郎, 福井直樹, 染矢俊幸	遺伝子多型と抗うつ薬の治療反応性および副作用	カレントセラピー	23(1)	73-77	2005
鈴木雄太郎, 染矢俊幸	卒後臨床研修で習得すべき精神科薬物療法	精神科臨床サービス	5(1)	82-86	2005
新藤雅延, 澤村一司, 染矢俊幸	Serotonin dopamine antagonist (SDA)は耐糖能にどの程度影響を与えるか?	臨床精神薬理	8(2)	203-204	2005
渡部雄一郎, 染矢俊幸	治療薬開発の現状と見通し	こころの科学	120	36-41	2005
高橋誠, 染矢俊幸	精神科臨床における薬物療法	精神科臨床サービス	5(2)	196-200	2005
長谷川直哉, 澤村一司, 染矢俊幸	難治性のうつ病に対して抗うつ薬と非定型抗精神病薬の併用は有効か?	臨床精神薬理	8(6)	951-952	2005
須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸	非定型抗精神病薬は高齢者に用いた場合に致死率を上昇させるか?	臨床精神薬理	8(10)	1577-1578	2005
福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸	新規抗精神病薬の相互作用	薬局	56(10)	2731-2737	2005
澤村一司, 染矢俊幸	テーラーメイド治療への薬理遺伝学研究の現状の到達度	月刊精神科	7(5)	409-412	2005
坂井美和子, 渡部雄一郎, 染矢俊幸	Risperidoneは低体温を起こすか?	臨床精神薬理	8(12)	1965-1966	2005
福井直樹, 染矢俊幸	精神疾患のファルマコジェネティクス	総合臨床	54(12)	3023-3028	2005
北村秀明, 中山温信, 塩入俊樹, 染矢俊幸	病的多飲水と水中毒	精神科治療学	20(増)	337-339	2005
染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗	うつ病の診断と治療について -最近の薬理遺伝学の進歩より	栃木精神医学	25	4-11	2005
近藤毅, 佐久本昇	統合失調症の薬物療法の展望 -薬理遺伝学の応用可能性-	精神科治療学	20	19-26	2005
近藤毅, 永井五洋	精神科薬物療法の基本. 抗精神病薬	精神科	6	423-429	2005

近藤毅	精神科治療のテーラーメイド化を進めるうえでの基本コンセプト	精神科	7	405-408	2005
横山裕一, 渡部雄一郎, 染矢俊幸	非定型精神薬は強迫症状を惹起するか?	臨床精神薬理	9(2)	247-248	2006
須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸	抗精神薬による注目すべき有害事象 -非定型抗精神薬を中心に-	臨床精神薬理	9(3)	423-429	2006
福井直樹, 染矢俊幸	抗うつ薬血中濃度の今日的意義	臨床精神薬理	9(3)	593-599	2006
熊田智, 澤村一司, 染矢俊幸	Quetiapineの初回用量とその後の増量はどのように設定すべきか?	臨床精神薬理	9(4)	633-634	2006
鈴木雄太郎, 澤村一司, 染矢俊幸	うつ病及び統合失調症の薬物治療反応性に関する分子薬理遺伝学的研究	精神神経学雑誌	(印刷中)		
福井直樹, 染矢俊幸	アリピプラゾールの薬物相互作用	臨床精神医学	(印刷中)		

IV. 研究成果の刊行物・別刷

そこが知りたい
精神科薬物療法 Q & A

編

染矢 俊幸

下田 和孝

渡部雄一郎



星 和 書 店

Seiwa Shoten Publishers

*2-5 Kamitakaido 1-Chome
Suginamiku Tokyo 168-0074, Japan*

◇——目 次——◇

抗精神病薬

- Q.1** 定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬への切り替えはどのように行うのか？ ……3
- Q.2** 非定型抗精神病薬は精神病性うつ病に対する抗うつ薬の治療効果を増強するか？ ……5
- Q.3** 非定型抗精神病薬は多飲の治療に有効か？ また非定型抗精神病薬が多飲の原因になることはあるのか？ ……7
- Q.4** 躁病に対する新規抗精神病薬の有効性および有用性は？ ……9
- Q.5** Risperidone と perospirone はともに SDA だが、その違いは？ ……12
- Q.6** 痴呆患者に risperidone は有効か？ ……14
- Q.7** Olanzapine はせん妄に有効か？ ……16
- Q.8** パーキンソン病患者に見られる薬剤性精神病症状の治療として olanzapine は有用か？ ……18
- Q.9** 小児の精神疾患における olanzapine の治療効果・副作用について知りたい ……21
- Q.10** Quetiapine は抗うつ作用を有するか？ ……23
- Q.11** 抗精神病薬によって生じる高プロラクチン血症は、短期的、長期的にいかなる影響を患者にもたらすか？ ……26
- Q.12** 抗精神病薬によって誘導された高プロラクチン血症は bromocriptine で治療可能か？ ……28
- Q.13** 抗精神病薬治療によって多毛症が生じるか？ ……30
- Q.14** どの抗精神病薬が性機能障害を惹起しやすいか？ ……32
- Q.15** 少量の抗精神病薬の長期投与で遅発性ジスキネジアは惹起されるか？ ……35
- Q.16** 悪性症候群や筋注による血清クレアチンホスホキナーゼの上昇はどの程度持続するのか？ ……38
- Q.17** 抗精神病薬は糖尿病のリスクファクターになるか？ ……40
- Q.18** 新規抗精神病薬による悪性症候群の危険性は？ ……44
- Q.19** Risperidone と haloperidol は浮腫を起こすか？ ……47
- Q.20** Risperidone と抗利尿ホルモン不適合（分泌）症候群（SIADH）の間に関連はあるか？ ……49
- Q.21** Risperidone の催奇形性について——Risperidone が妊婦に投与不可能な場合、どのような抗精神病薬を選択すべきか？ ……52
- Q.22** Risperidone は体重増加が起こりやすいか？ ……56
- Q.23** Olanzapine は高プロラクチン血症を惹起しにくいのか？ ……58
- Q.24** Olanzapine は他の抗精神病薬と比較して体重増加のリスクが高いか？ ……61
- Q.25** Thioridazine の心毒性について教えてほしい ……63
- Q.26** Sulpiride は他の抗精神病薬に比べて遅発性ジスキネジアなどの副作用のリスクが低いのか？ ……65
- Q.27** Risperidone を高齢の患者に投与する際の注意点について教えてほしい ……67
- Q.28** 心疾患を合併した患者に risperidone を投与する場合の注意点は？ ……69
- Q.29** Haloperidol は甲状腺機能亢進の患者に「慎重投与」となっているがその理由は？ ……71
- Q.30** 抗精神病薬の投与回数はどうにして決めたらよいか？ ……73

Q. 31 Olanzapine の血中濃度ないしは投与量と臨床効果との間に相関はあるのか？ ……76

Q. 32 わが国では抗精神病薬のなかで注射剤があるのは依然として定型抗精神病薬のみである。海外の状況とわが国の今後の見通しは？ ……78

Q. 33 Olanzapine の血中濃度に影響を与える要因について教えてほしい ……81

抗うつ薬

Q. 34 双極性うつ病の治療にはどういった抗うつ薬が有利か？ ……85

Q. 35 さまざまな心疾患を合併するうつ病症例に処方する抗うつ薬としては、どのような抗うつ薬が薦められるか？ ……88

Q. 36 パーキンソン病におけるうつ病エピソードに対してはどのような薬剤が有効か？ ……91

Q. 37 うつ病の初回エピソード治療で1剤目のSSRIは効果不十分だった。次の手段は何か？ ……93

Q. 38 脳梗塞後の抑うつに対して抗うつ薬は有効か？ ……96

Q. 39 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)はパニック障害に有効か？ ……98

Q. 40 Fluvoxamine と paroxetine の効果・副作用に違いはあるのか？ ……100

Q. 41 SSRI などの抗うつ薬を用法用量以上で使用することが少なくないが、これは有益なことなのか？ ……102

Q. 42 SSRI の効果に耐性は生じるか？ ……104

Q. 43 Paroxetine を大量服薬した症例で注意すべき点は？ ……107

Q. 44 Paroxetine は1日1回投与が可能だが、他のSSRIではどうなのか？ ……110

Q. 45 Paroxetine を減量・中止する時に注意すべき点は？ ……112

Q. 46 Mianserin の投与量の上限はどのくらいか？ ……115

Q. 47 抗うつ薬によって脱毛症が生じるのか？ ……118

Q. 48 三環系抗うつ薬によって記憶障害は惹起されるか？ ……120

Q. 49 三環系抗うつ薬を投与している患者で皮膚光線過敏症が起こる可能性はあるのか？ ……122

Q. 50 三環系抗うつ薬で血清総コレステロールは上昇するか？ ……124

Q. 51 Clomipramine または SSRI 使用により遅発性ジスキネジアが生じるか？ ……126

Q. 52 SSRI は錐体外路症状を惹起するか？ SSRI はパーキンソン病患者の抑うつ症状に対する治療薬として安全な選択か？ ……128

Q. 53 SSRI による錐体外路症状出現について ……131

Q. 54 SSRI の効果には用量依存性がなく、副作用には用量依存性があるという。どういう意味か？ ……133

Q. 55 SSRI は睡眠障害を惹起するか？ ……135

Q. 56 SSRI の内服によって悪夢が誘発されるか？ ……137

Q. 57 SSRI 投与によって攻撃性は上昇するか？ ……139

Q. 58 SSRI によって性機能障害は惹起されるか？ ……143

Q. 59 SSRI によって乳汁分泌は惹起されるか？ ……145

Q. 60 SSRI によって乳房肥大が起こるか？ ……148

Q. 61 SSRI によって低血糖が惹起されるか？ ……150