

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590652

研究課題名(和文)統合失調症の個別化医療：疾患感受性遺伝子を用いたPK-PD-PGxモデルの構築

研究課題名(英文)Personalized medicine for schizophrenia: development of PK-PD-PGx model

研究代表者

古郡 規雄(安井規雄)(Yasui-Furukori, Norio)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20333734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗精神病薬の急性期の効果予測として薬物濃度と受容体遺伝子多型に着目した。リスペリドンではDRD2遺伝子の-141Ins/Del多型によって異なった治療効果-薬物濃度関係となった。一方、抗精神病薬の長期投与は肥満や耐糖能異常といった副作用を引き起こすが、この候補遺伝子の解析を行い、GSTT1欠損者にはメタボリック症候群が多く、CLOCK C3111TのCアレル保有者ではメタボリック症候群や高血圧が多かった。以上より、薬物濃度と作用部位の遺伝子多型や副作用と関連する遺伝子の解析は抗精神病薬の個別化医療に寄与する可能性が高いことが示された。

研究成果の概要(英文)：We focused on an interaction between drug concentration of antipsychotics and receptor gene polymorphism for prediction of drug response in acute schizophrenia receiving risperidone. While there was a positive correlation between drug concentration and improvement of positive symptoms in patients with Ins/Ins genotype in -141Ins/Del of DRD2 gene, an inverse correlation between drug concentration and improvement of negative symptoms in patients with Ins/Del or Del/Del was found. On the other hand, the long-term use of the antipsychotic caused side effects such as obesity and impaired glucose tolerance. There was a higher rate of metabolic syndrome in chronic schizophrenia patients with GSTT1 null. In addition, higher prevalence of metabolic syndrome and hypertension was observed in C allele carrier of CLOCK C3111T gene. It is, thus, reasonable to conclude that a combination of drug concentration and genetic information contributes to personalized medicine in schizophrenia.

研究分野：臨床精神神経薬理学

キーワード：統合失調症 遺伝子 薬物動態 臨床反応

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、それぞれ人口の約 1%が罹患する頻度の高い精神神経疾患であり、その治療の中心は抗精神病薬による薬物療法であるが、予め薬効を予測することは難しい。抗精神病薬は統合失調症の急性期における治療や慢性期の再発予防に不可欠な要素である。特に、初発統合失調症の急性期治療は、抗精神病薬による沈静効果により自傷・他害の恐れをコントロールし、幻覚妄想状態を改善することが目標となる。このため、投与初期に適切な抗精神病薬の選択及び投与量の設定を行い、迅速かつ確実な治療効果を得るとともに、過鎮静、錐体外路症状などの不快な副作用の発現を未然に防止することが望まれる。

われわれは薬物応答性の予測因子として血漿薬物濃度に注目し、急性期薬物治療における臨床効果と血漿濃度との関係を検討したが、抗精神病薬の治療効果は薬物血漿濃度では十分に予測できないことを見出した (PNBP 2002; J Psychopharmacol 2010)。一方、いち早く中枢における神経伝達物質受容体の遺伝的多型に着目し、これらの薬力学的反応性個体差に与える影響を検討する方向に研究を展開した。その結果、ドパミン受容体遺伝子多型が薬物応答性の一部に関与することを報告した (Pharmacogenetics 2000、Pharmacogenetics 2001: PNBP 2003)。さらに、われわれは抗精神病薬の薬物反応性における血液脳関門遺伝子多型の影響を検討し、抗精神病薬リスペリドンが MDR1 の基質であることを生体内試験で初めて報告したが (Clin Pharmacol Ther, 2005) リスペリドン定常状態血漿濃度は MDR1 遺伝子多型に関与しないこと (Br J Clin Pharmacol, 2004)、また、抗精神病薬プロムペリドールにて MDR1 遺伝子多型と認知機能障害の改善率が関与することを明らかにした (PNBP, 2006)。さらに、われわれはこれらの研究を発展させ、PK-PD-PGx **モデル**を作成し、リスペリドンの治療反応性に興奮症状には血漿薬物濃度が陽性症状にはドパミン遺伝子多型が予測因子になりうることを見出した (J Clin Psychopharmacol, 2011)。

一方、これら薬物の長期投与は肥満や耐糖能異常といった代謝・内分泌系の副作用を引き起こし、服薬アドヒアランスの低下や心血管疾患リスクの上昇を招くことが近年臨床で大きな問題となっている。オランザピンやリスペリドン、クエチアピンは使用頻度の高い抗精神病薬であるが、これらの薬物ではそれぞれ 29%、18%、8-23%の患者で体重増加がみられる。この体重増加は服薬コンプライアンスの低下を引き起こす最も重要な要因であり、加えて、統合失調症患者での心血管疾患リスクを上昇させる要因とも考えられている。これら抗精神病薬により誘発される肥満については、薬物標的部位である

5-hydroxytryptamine receptor (HTR) の遺伝子多型といった一部の例を除いて、その関与が明確に証明されている遺伝子多型はない。一方、生活習慣病の発症と進展には遺伝因子や環境因子によって亢進する酸化ストレスが関与している。われわれは、日本人において、抗酸化酵素であるグルタチオン S 転移酵素 (GST) の遺伝子変異が、糖尿病や高血圧、肝障害 (脂肪肝) の危険因子であることを初めて明らかにした。しかしながら、GST 等の酸化ストレス関連遺伝子の多型が、統合失調症といった精神神経疾患患者の生活習慣病発症に関連するという報告は無い。

2. 研究の目的

治療開始前に測定した Catecholamine 代謝物や Cytochrome P450 や DRD2 遺伝子多型等を利用して統合失調症の治療反応性を予測する研究が多く存在する (Matin Schafer, 2001; 158:2001 Am J Psychiatry)。しかしそれらのバイオマーカーと薬物血中濃度を組み合わせて検討した研究は少ない。今回はこれらの要因が互いにどのように影響しあっているのかを検討した。

統合失調症 (SCZ) 患者では肥満やメタボリックシンドローム (MetS) が高頻度に認められ、心血管疾患リスクを上昇させる。近年、SCZ 患者の肥満や MetS にはセロトニン受容体やレプチン、葉酸代謝等の遺伝因子が関与することが報告されている。一方、肥満や MetS の研究では、酸化ストレスや脂質輸送等に関連する遺伝子の影響が示唆されている。本研究では、SCZ 患者の肥満や MetS との関係が報告されている遺伝子に加えて、未だ SCZ 患者では検討されていない肥満や MetS 関連遺伝子の影響について検討した。

ヒトには約 24 時間の概日リズムが存在し、代謝・分泌などの様々な生理機能を調節し、恒常性を維持している¹。近年、概日リズムを調節する時計遺伝子と肥満やメタボリックシンドローム (MetS) といった代謝異常との関連性が注目されている。*Circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK)* は、睡眠や生体の代謝・内分泌を調節する時計遺伝子であり、*CLOCK* 遺伝子の変異は摂食行動の変化や脂質異常等に関連するといわれている。統合失調症 (SCZ) 患者では肥満や MetS が高頻度に認められ、この原因の一つとして、非定型抗精神病薬の副作用である体重増加や高血糖、中性脂肪の上昇が考えられている。一方、非定型抗精神病薬の作用部位であるドパミンやセロトニンの受容体は、*CLOCK* 等の時計遺伝子の発現調節に関係している。しかしながら、これらの服用患者において、*CLOCK* 遺伝子多型と肥満や MetS の関連を検討した報告はない。そこで本研究では、RIS と他の非定型抗精神病薬：オランザピン (OLZ) 及び

クエチアピン(QTP)を単剤で服用する SCZ 患者において、肥満及び MetS と *CLOCK* 遺伝子多型の関係を横断解析により比較して、各薬物の服用患者における *CLOCK* 遺伝子多型の影響を検討した。

3. 研究の方法

本研究に同意の得られた未治療あるいは服薬中断による急性憎悪の統合失調症患者 46 名に対し、リスペリドン 6 mg/day で治療を 4 週間行った。臨床症状は BPRS にて評価を行い、陽性症状、陰性症状、興奮症状、認知機能障害、不安抑うつ症状に分けた。4 週後に採血を行い、HPLC 法にてリスペリドンおよびパリエリドンを測定し、その和を active moiety 濃度として使用した。TaqMan 法による Real-Time PCR にて遺伝子多型を同定した。

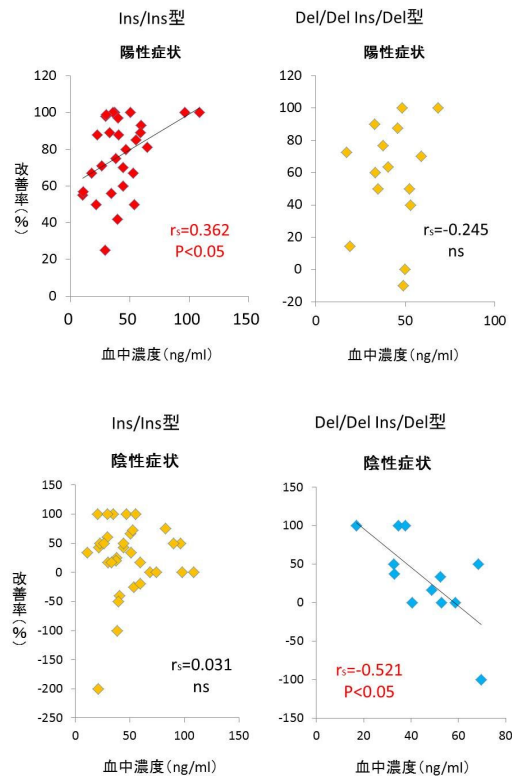
本研究に同意が得られた SCZ 患者 329 名(年齢 50.7 ± 15.2 歳)を対象とした。セロトニン受容体、レプチン、葉酸代謝、脂質輸送、脳由来神経栄養因子及び酸化ストレスに関連する 14 種の遺伝子多型を判定し、肥満及び MetS に及ぼす影響を、臨床情報(年齢、性別、入院・外来、薬物服用歴等)を加味したロジスティック回帰分析により解析した。

本研究に同意が得られた SCZ 患者のうち、RIS、OLZ、QTP を単剤で 3 ヶ月以上治療中の SCZ 患者 117 名(RIS 服用 70 名、OLZ 服用 34 名、QTP 服用 13 名)を対象として、末梢血より抽出した DNA を用いて *CLOCK* C3111T の遺伝子多型を TaqMan polymerase chain reaction 法により判定した。連続変数の比較には Student's t-test、名義変数には Fisher's exact test を用いた。*CLOCK* 遺伝子多型の各検査値への影響の検討には重回帰分析を、肥満や MetS、MetS の各検査項目に対するオッズ比の算出にはロジスティック回帰分析を用いた。Body mass index (BMI) が 25 kg/m² 以上を肥満とし、MetS は ATP III-A の診断基準に基づき判定した。

4. 研究成果

-141Ins/Del 多型のうち Ins/Ins 群は 31 例、Ins/Del あるいは Del/Del 群は 14 例であった。Ins/Ins 群では陽性症状改善率と血中薬物濃度に正の相関($r_s=0.362$, $p<0.05$)を認めしたが、他の症状群では相関はなかった。一方、Ins/Del あるいは Del/Del 群では陰性症状改善率と血中薬物濃度に負の相関($r_s=-0.521$, $p<0.05$)を認めしたが、それ以外の症状群には相関がなかった。なお、-141Ins/Del 多型に層別化しない場合、血中薬物濃度はいかなる症状群別改善率と相関はなかった。

本研究から DRD2 遺伝子の -141Ins/Del 多型によって異なった治療効果-薬物濃度関係をもたらすことが明らかになった。Del アレル



は DRD2 の密度に発現に関係し、Ins/Ins 群は線条体の DRD2 密度が Ins/Del 群より低いということが知られており、それが上記の結果に関連すると考えられた。臨床応用としては Ins/Del 群では血中濃度と陰性症状の増悪が相関するため、通常量であっても過鎮静にならないように留意し、Ins/Ins 群では血中濃度と陽性症状の改善が相関するため積極的に増量を検討する必要性が示唆された。

Glutathione S-transferase (GSTT1) 欠損者では非欠損者に比べて、全対象者での MetS の頻度が約 2.2 倍高かった ($P=0.007$)。5-Hydroxytryptamine receptor (*HTR*) 2C C-759T の C 保有者又はホモ野生型は、全対象者での MetS の頻度が約 4.2 倍高かった ($P=0.025$)。また、*leptin (LEP)* G-2548A ホモ変異型では MetS の頻度が入院患者においてのみ約 3.3 倍高かった ($P=0.044$)。さらに、*methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)* C677T 変異保有者では非保有者に比べて、肥満の頻度が女性においてのみ約 2.1

SCZ患者の肥満やMetS等に及ぼす相互作用の検討

✓ 肥満やウエスト径の異常に対して *GSTM1* と喫煙との間に有意な相互作用を認めた ($P=0.034, 0.018$)。

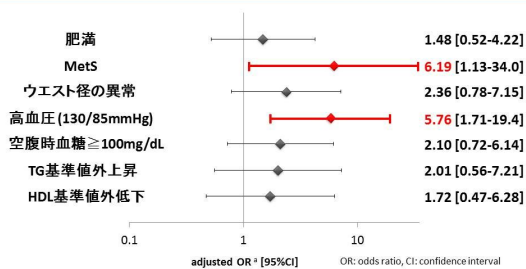
		喫煙の有無で層別化	
		Smokers (n = 78)	Nonsmokers (n = 76)
Parameter	Genotype	Adjusted OR* [95%CI]	Adjusted OR* [95%CI]
肥満	<i>GSTM1</i>		
	Present	1	1
	Null	3.202 [1.081 – 9.480]	0.610 [0.225 – 1.652]
ウエスト径の異常	<i>GSTM1</i>		
	Present	1	1
	Null	2.014 [0.750 – 5.412]	0.336 [0.117 – 0.968]
HDL値基準値外低下	<i>GSTM1</i>		
	Present	1	1
	Null	3.151 [1.062 – 9.350]	0.852 [0.278 – 2.609]

OR: odds ratio, CI: confidence interval *補正因子: 年齢、性別、入院・外来、AAP服用の有無

倍高かった ($P=0.048$)。本研究では、抗酸化酵素である *GSTT1* の欠損者が SCZ 患者での MetS の危険因子となることを初めて明らかにした。また本研究では、過去の報告と同様に *HTR2C*、*LEP* 及び *MTHFR* の遺伝子多型が SCZ 患者の肥満や MetS に関与することが確認されたが、このうち *LEP* と *MTHFR* についてはその関連性が性別等の患者要因に影響される可能性が示唆された。

RIS 服用患者では *CLOCK*C3111T の C アレル保有者では収縮期血圧、拡張期血圧が有意に高く、C アレル保有者が、MetS やウエスト径の異常、高血圧のリスクであった。一方、OLZ 服用患者では、3) T/T 遺伝子型で拡張期血圧が高く、QTP 服用患者では、T/T 遺伝子型で空腹血糖が大きかった。*CLOCK*C3111T 遺伝子多型の C アレルの保有は、睡眠障害や摂食行動の異常に関係してお、白人肥満患者を対象とした研究において、*CLOCK*C3111T 遺伝子多型の C アレル保有者は、T/T 遺伝子型と比べて BMI が高く、体重が減りにくいことが示唆された。従って、*CLOCK*C3111T 多型の C アレルは T/T 遺伝子型に比べて、*CLOCK* 活性が低い可能性が考えられるが、その機能を直接比較した報告はない。以上、本研究により、非定型抗精神病薬を服用する SCZ 患者において、*CLOCK*C3111T 遺伝子多型が MetS やその各検査項目に関係し、その関連性は薬物毎に異なる可能性を示唆した。現在、SCZ 患者の治療の中心は非定型抗精神病薬であり、どの薬物を処方するかは各薬物の特徴（効果と副作用）と患者背景を考慮して医師が選択をしているため、本研究の結果は臨床で薬物選択をしてい

RIS服用者における*CLOCK*遺伝子多型のCアレルの影響



*補正因子: 年齢、性別、入院・外来、服用量

RIS服用患者においてCアレル保有者がMetSや高血圧のリスクであった。

く上で有益な情報の一つとなる可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計66件)

1. Yasui-Furukori N, Fujii A, Sugawara N, Tsuchimine S, Saito M, Hashimoto K, Kaneko S. No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in

Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics. Hum Psychopharmacology 27;82-89, 2012

2. 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 11;e5, 2012

3. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Fujii A, Umeda T, Sato Y, Saito M, Nakaji S, Kaneko S. Body composition in patients with schizophrenia: Comparison with healthy controls. Ann Gen Psychiatry 11;e11, 2012

4. Yasui-Furukori N, Kaneda A, Sugawara N, Tomita T, Kaneko S. Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients. J Psychopharmacology 26;806-812, 2012

5. 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 38;190-193, 2012

6. 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 11;e24, 2012

7. Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Kaneko S. The *CLOCK* C3111T Polymorphism Is Associated with Reward Dependence in Healthy Japanese Subjects. Neuropsychobiology 67:1-5, 2013

8. 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 13:e108, 2013

9. Yasui-Furukori N, Kubo T, Ishioka M, Tsuchimine S, Tomita T. Interaction between paliperidone and carbamazepine. Ther Drug Monit 35:649-652, 2013

10. Kaneda A, Katagai T, Yasui-Furukori N. Comparing the influences of age and disease on Brief Assessment of Cognition in schizophrenia in Japanese patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9:1203-1208, 2013
11. Saruwatari J, Yasui-Furukori N, Kamihashi R, Yoshimori Y, Oniki Y, Tsuchimine S, Noai M, Sato Y, Nakagami T, Sugawara N, Saito M, Fujii A, Kajiwara A, Mihara S, Ogata Y, Kaneko S, Nakagawa K. Possible associations between antioxidant enzyme polymorphisms and metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9:1683-1698, 2013
12. Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Kaneko S. Differential Effects of the Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Genotype on the Cognitive Function of Schizophrenia Patients and Healthy Japanese Individuals. *PLOS ONE* 8:e76763, 2013
13. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Sugai T, Suzuki Y, Someya T. Psychiatrists' attitudes toward metabolic adverse events in patients with schizophrenia. *PLOS ONE* 9:e86826, 2014
14. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Ishioka M, Kaneko S. Dietary patterns are associated with obesity in Japanese patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 14:184, 2014
15. Okita K, Kanahara N, Nishimura M, Yoshida T, Yasui-Furukori N, Niitsu T, Yoshida T, Ishikawa M, Kimura H, Nomura F, Iyo M. Second-generation antipsychotics and bone turnover in schizophrenia. *Schizophr Res* 157:137-41, 2014
16. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tomita T, Furukori H, Kubo K, Nakagami T, Kaneko S. Comparison of predictive equations for resting energy expenditure among patients with schizophrenia in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10:427-32, 2014
17. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open* 4:e004216, 2014
18. Hashimoto K, Sugawara N, Ishioka M, Nakamura K, Yasui-Furukori N. The effects of additional treatment with terguride, a partial dopamine agonist, on hyperprolactinemia induced by antipsychotics in schizophrenia patients: a preliminary study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10:1571-6, 2014
19. Tsuruga K, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Takahashi I, Tsuchimine S, Kaneda A, Nakaji S, Nakamura K. A positive correlation between serum amyloid levels and depressive symptoms among community-dwelling elderly individuals in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10:1621-7, 2014
20. Ishioka M, Sugawara N, Kaneda A, Okubo N, Iwane K, Takahashi I, Yasui-Furukori N. The Yamaguchi fox/pigeon-imitation test, a brief cognitive performance rating tool, in a community-dwelling population: normative data for Japanese subjects - a preliminary study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10:1721-5, 2014
21. Ishioka M, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Furukori H, Kudo S, Nakamura K. Hyperprolactinemia during antipsychotics treatment increases the level of coagulation markers. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11:477-84, 2015
22. Tsuruga K, Sugawara N, Sato Y, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Nakamura K, Takahashi I, Nakaji S, Nakamura K, Yasui-Furukori N. Dietary patterns and schizophrenia: a comparison with healthy controls. *Neuropsychiatr Dis Treat* (in press)
- 〔学会発表〕(計 17 件)
1. 古郡規雄:精神科薬物治療の身体リスクを考える - 統合失調症患者さんの命と健康を守るために - 日本精神科病院協会との合同プロジェクト 介入試験を含めた今後の展開について。(シンポジウム) 第1回日本精神科医学会総会 2012年10月9-10日:大阪市
2. 古郡規雄:精神科薬物治療の身体リスクを考える - 統合失調症患者さんの命と健康を守るために - 日本精神科病院協会との合同プロジェクト 介入試験を含めた今後の展開について(シンポジウム) 第22回日本臨床精神神経薬理学会総会 第42回日本神経精神薬理学会総会 2012年10月18-20日:宇都宮市
3. 古郡規雄:精神科救急・急性期病棟におけ

る禁煙の推進 喫煙が抗精神病薬治療に与える影響. (シンポジウム) 第20回日本精神科救急学会総会 2012年10月27-28日:奈良市

4. 古郡規雄: 吸収過程における相互作用 up to date. (シンポジウム) 第23回日本臨床精神神経薬理学会総会 第43回日本神経精神薬理学会総会 2013年10月24-26日: 宜野湾市

5. 古郡規雄: 抗精神病薬の薬理遺伝学 up to date. (シンポジウム) 第23回日本臨床精神神経薬理学会総会 第43回日本神経精神薬理学会総会 2013年10月24-26日: 宜野湾市

6. 古郡規雄: 一般精神科医によるスパイスの効いた臨床研究を始めよう(ランチョンセミナー)第23回日本臨床精神神経薬理学会第43回日本神経精神薬理学会 2013年10月25日: 宜野湾市

7. 古郡規雄: 精神科における薬物相互作用-身体合併症を持つ患者さんへの薬物治療は大丈夫でしょうか- (ランチョンセミナー) 第27回日本総合病院精神医学会 2013年11月29日: つくば市

8. 古郡規雄: 向精神薬と内分泌異常. (シンポジウム) 第34回日本臨床薬理学会総会 2013年12月4-6日: 東京都

9. 古郡規雄、菅原典夫、下田和孝、鈴木雄太郎、染矢俊之: 精神科薬物治療の身体リスクを考える - 統合失調症患者さんの命と健康を守るために - 薬物による介入と非薬物による介入(シンポジウム) 第101回日本精神神経学会総会 2014年6月26-28日: 横浜

10. 古郡規雄: 魅力的なアブストラクトと図表の作り方(ワークショップ) 第27回日本総合病院精神医学会総会 2014年11月24-26日: つくば市

11. 古郡規雄: 精神科臨床試験の問題点, 精神科でプラセボ試験は受け入れられているのか (シンポジウム) 第35回日本臨床薬理学会総会 2014年12月4-6日: 松山市

〔図書〕(計9件)

1. 佐藤靖, 古郡規雄. 精神薬理学. 福田正人・糸川昌成・村井俊哉・笠井清登編. 統合失調症. 東京: 医学書籍; 2013. pp226-233.

2. 古郡規雄, 兼子直. 妊娠・出産. 福田正人・糸川昌成・村井俊哉・笠井清登編. 統合失調症. 東京: 医学書籍; 2013.

pp685-689.

3. 佐藤靖, 古郡規雄. 薬物療法. 糸川昌成編. メンタル医療. 東京: シーエムシー出版; 2013. pp179-186

4. 古郡規雄. 児童・思春期の薬物療法. 中村和彦編 最新こどものこころの医学. 京都: 金芳堂; 2014. pp197-211

5. 古郡規雄. 症例から学ぶ 精神症状のコントロールと妊娠・授乳 - 双極性障害 -, 向精神薬と妊娠・授乳. 伊藤真也・鈴木利人・村島温子編. 向精神薬と妊娠・授乳. 東京: 南山堂; 2014. pp168-175

6. 久保一利、古郡規雄 薬物相互作用 中村純編 精神疾患のバイオマーカー. 東京: 星和書店; 2015. pp237-246

7. 佐藤靖, 古郡規雄. 精神科薬物治療 こんなときどうするべきか: 心疾患患者への薬物療法の注意点. 吉村玲児編. 精神科臨床エキスパート 東京: 医学書院; 2015 (予定)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古郡規雄 (安井規雄) (FURUKORI Norio)
弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授
研究者番号: 20333734

(2) 研究分担者

猿渡淳二 (SARUWATARI Jun)
熊本大学・大学院・医学薬学研究部・講師
研究者番号: 30543409