

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591684

研究課題名(和文)うつ病個別化治療アルゴリズムの構築および実臨床使用への発展

研究課題名(英文)Clinical trial for personalized medicine in depression.

研究代表者

加藤 正樹 (KATO, Masaki)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00351510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病患者150例を対象にした12週間のRCTにおいてミルタザピンの方がSSRIよりも治療反応が早く、4週後の未改善群に関しては、SSRI、ミルタザピン単剤継続群と併用療法群間の治療効果に差はなかった。早期反応性の予測精度は本試験では5割程度であり、これまでの集積サンプルで、早期反応性に候補遺伝子を加え重回帰分析を行い、より当てはまり度の良い治療反応予測式を確立することが出来た。集積サンプルでのGWASの結果、NRG1遺伝子領域に治療反応性と相関の高い遺伝子多型を認め、pathway解析にてJUN, RELA, CREB1遺伝子上の変異が治療改善度と強い相関を示した。

研究成果の概要(英文)：RCT of SSRI and mirtazapine including 150 depressive patients for 12 weeks resulted that mirtazapine showed faster remission than SSRIs. In non-responder at week 4, no difference was seen between the monotherapy and the combination group. We confirmed that EPI confers a large contribution to the treatment response at week 6 to paroxetine and milnacipran and less to fluvoxamine and genetic variants in ADRA2A and HTRA1A also influenced milnacipran response and 5-HTTLPR and FGF2 influenced fluvoxamine response in the multiple linear regression analysis. A genome-wide association study was performed using data from 865 subjects of ISPC. Top association results in the meta-analysis of response included SNPs in the HPRTP4 /VSTM5 region, which approached genome-wide significance and SNPs in NRG1. A pathway analysis identified the SNPs on JUN, CREB1 and RELA genes within the regulatory region nucleic acid binding pathway as a possible predictors of SSRI response.

研究分野：医歯薬学

キーワード：精神薬理学

1. 研究開始当初の背景

各抗うつ薬において、効果/副作用の個人差を予測できる因子は確立しておらず、予測因子の早期の確立が重要課題となっている。このような反応性の個体差には、遺伝学的要因が関与していると考えられている。しかしながら、我々のこれまでの研究結果が示すように1つの遺伝子多型による抗うつ効果への影響は因子寄与率で最大でも約3%である。これは、うつ症状の経過には薬剤、患者自身、環境の多要因が関与しているためであり、1因子だけでは、抗うつ薬選択指標となり得るのは困難である。そのため、うつ症状の要素や他の生物学的指標など、治療に寄与すると報告されている多因子を用い、それぞれの影響の大きさを考慮し組み合わせる事が、治療反応予測さらにはいわゆるテーラード医療、個別化適正治療の臨床使用につながると考えられ、それらを導きだせる臨床研究が必要とされている。

2. 研究の目的

(1)第1選択薬の抽出; paroxetine, sertraline, mirtazapine のどれが効果・副作用にすぐれ第1選択薬としてふさわしいのか、改善の早さ、副作用などを含めて評価する。

(2)治療抵抗性の対応; 本試験では、補充療法の時期を4週時うつ症状が50%未満の改善群と、8週時の非寛解群とに振り分けて比較できるため、治療抵抗性を見極めと補充療法のタイミング、またそもそも補充療法は単剤継続に比して有用なのかを評価

(3)薬物反応予測因子の抽出; 治療前のうつ症状、遺伝子多型、血漿から抽出した蛋白やmiRNAなどのバイオマーカー、脳波、や早期反応性、うつ症状の特性を指標とし、試験終了までの症状の経過を予測できる因子を抽出でき、治療開始時、あるいは治療開始後早期のデータをもとに、それぞれの患者に適切な薬剤選択が提案できる。

(4)これまでに蓄積されたデータの再解析と総合解析; 既に終了している2つのRCTの比較試験のデータ200症例分の再解析と本研究のデータを統合解析をし、臨床効果、安全性の評価、それら臨床効果予測因子を検出しうつ病個別化治療アルゴリズムを確立する。

3. 研究の方法

未治療の大うつ病患者を対象に SSRI (paroxetine, fluvoxamine)NaSSA(mirtazapine)を無作為に割り付け、うつ症状の重症度

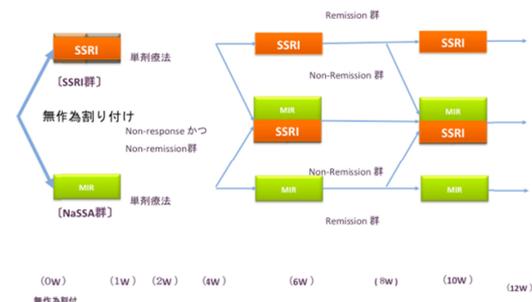


図1

と副作用を12週まで評価する図1で示すような臨床試験を行った。

DNA は開始時に血液より抽出、血漿蛋白や、miRNA 解析用の血漿、脳波といった生物学的指標は治療開始時と4週、12週後に測定した。治療開始4週後の non-response 群に対し、無作為に補充療法追加群、単剤療法継続群に割り付けた。補充療法追加群においては、SSRI 群には NaSSA を、NaSSA 群には SSRI(paroxetine, sertralineは無作為割り付け)を補充療法として追加した。治療開始8週後、単剤継続群において non-remission 群に対し補充療法を行った。性格検査、患者背景も含めた多因子解析を行い、個別化治療アルゴリズムを構築する。採取した血液から genome 抽出を行い、申請者らが行ったメタ解析で有意な相関をもつ遺伝子を中心に関連遺伝子多型判定を行った。これまでに集積されている200名のうつ病患者を対象にした無作為比較試験の臨床データと遺伝子データを再解析、新たなサンプルとの統合解析を行った。

4. 研究成果

未治療のうつ病患者150例が本試験にエントリーされ、無作為に75名が mirtazapine に75名が SSRI(paroxetine or sertraline)に割り付けられた。

目的(1)(2)に対する結果

結果は現時点での中間解析の結果であり、今後交絡因子や詳細な検討を経た全症例での結果を公表する。抗うつ薬による治療開始後第2週では MIR が SSRI に比べ約20%程度、有意差をもって寛解率が高かったものの、第4週ではその差がみられなくなった(図2)。

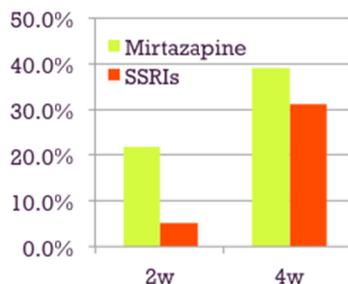


図2 寛解率

また、4週時点で non-response 群に対して SSRI 治療群では mirtazapine を併用する群と SSRI 単剤継続群は8週時点においてどちらもうつ症状が同程度に改善しており2群間に差は認められなかった。mirtazapine 治療群でも同様に併用群、単剤群に差は認められなかった。これらの結果より、mirtazepine は SSRI よりも治療効果の発現が早いことと、4週での non-response 群に対しての mirtazapine と SSRI の併用療法はそれぞれの単剤療法と8週時点の症状か以前効果は同程度であることが推察できた。

目的(3)に対する結果

早期反応性(治療2週後のHAM-Dの20%以上の改善)がその後の治療反応の予測因子となることがこれまでのメタ解析で認められている。我々も過去の集積サンプルにおいて早期反応性が治療反応予測因子となりうるかの検討を行ったところ、陰性的中率は6週後の寛解をアウトカムとすると8割程度であり、的中率の高さは薬剤間で差を認めた。本サンプルにおいての早期反応性の第8週の寛解に対する陰性的中率は5割程度と以前のサンプルよりも低い値であった。本サンプルにおいては候補遺伝子の約80SNPsの解析が終了し残り120SNPsの解析を予定している。これまでの集積サンプルにおいて、近年、発見された5-HTTLPRのL型内にあるrs25531A/G多型はを考慮した(つまりL_Gをsとして扱い)paroxetine、fluvoxamineの臨床比較をしたところ、s/s型におけるparoxetineとfluvoxamineの有効性の差(paroxetine > fluvoxamine)が5-HTTLPRのみを考慮した結果よりも強固(Repeated measure ANOVA p=0.0003)となり、一方l型保持者における両薬剤の差はより小さいものとなった。このように、5-HTTLPRのl/s変異によるSSRIの反応性の相違にはrs25531A/Gが影響することが示され、5-HTTLPRに関する各研究の結果が全て一致していたわけではない一因として、このrs25531A/Gの影響が示唆された(雑誌論文6)。また、pooled sampleにおいて、これまでにメタ解析などで抗うつ薬の治療反応性と関連が認められた複数の遺伝子多型とさきほどの早期反応性、うつ症状の特徴(メラコニー、不安、精神病性など)の多因子をもちいて治療6週後の改善度を予測する予測式を導くために重回帰分析を行った。Paroxetine, fluvoxamine, milnacipranそれぞれ、独自の予測式が導きだされ(表1)、その予測式は早期反応性のみで予測するよりも当てはまりの低いものとなっていた。この結果を論文化し報告した(雑誌論文1)。

PAX; (n = 81, R² = 0.25, P < 0.001) = 41.6% + 33.9% × A

FLV; (n = 42, R² = 0.43, P < 0.001) = 39.3% + 19.8% × A + 16.3% × B + 16.4% × E

MIL; (n = 45, R² = 0.71, P < 0.001) = -28.1% + 54.4% × A + 52.8% × C + 14.2% × D

Alphabets in regression equation and frequency of favorable genotype and EPI

A; EPI Yes (Pax, 70%; Flv, 50%; Mil, 60%)

B; 5-HTTLPR L_A (26.8%), C; HTR1A-1019G/G (4.2%)

D; ADRA2A C (51.8%), E; FGF2 T (26.2%)

表1 各薬剤の治療反応予測式

EPI, early partial improvement; FLV, fluvoxamine; MIL, milnacipran; PAX, paroxetine.

目的(4)に対する結果

これまでの集積サンプルよりSSRIで治療を行った群のみ抽出し、欧米、アジア7施設でコンソーシアムを作り、合計865症例を用いたGWAS解析と、これまでのSSRIの大規模データを追加した2300症例のメ

タ解析とを行い、治療反応性との相関をもつSNPの同定を試みた、その結果メタ解析でHPRT4(hypoxanthine phosphoribosyltransferase pseudogene 4)/VSTM5(V-set and transmembrane domain containing 5)領域にあるSNPにおいてGenome-wide significanceを有する相関を認めた(図3)。865症例の解析結果でも、genome-wideな有意差は得られなかったものの、うつ病と関連することが知られているNRG1遺伝子領域に関連傾向(P = 1.20E - 06)のあるSNPが複数個認められた(論文業績2)。

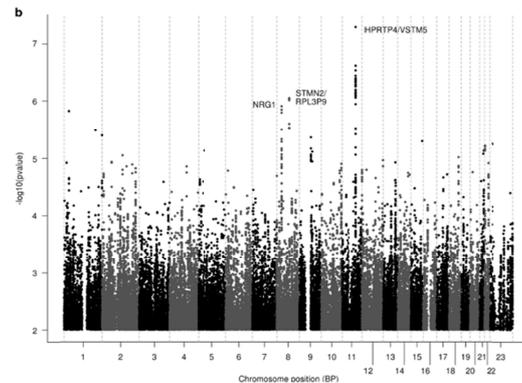


図3

また、SSRI/SNRIの副作用として頻度の高い性機能障害と関連する遺伝子をGWAS解析にて同定した(図4;論文業績13)。

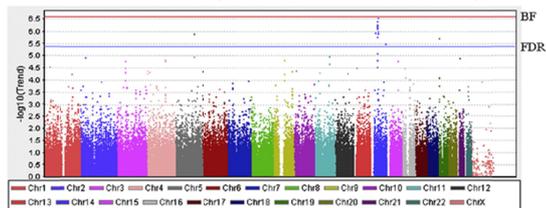
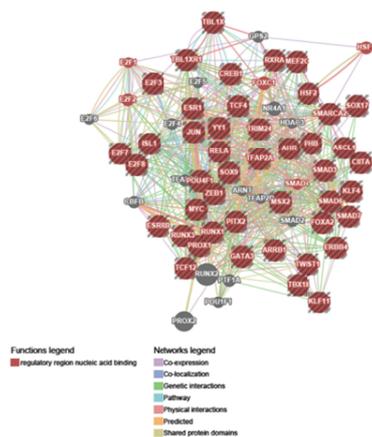


図4

近年、仮説を必要としないGWASの限界を補完するためにpathway analysisという手法が提案されている。pathway analysisの原則は同じ生物学的経路を共有する遺伝子上にある変異の解析に基づいている。この手法は人種層やジェノタイプエラーの群間差によるバイアスを受けることなく、同じpathway上の遺伝子変異をユニットとして解析することにより、統計的検出力が上がり、再現性も高くなるというメリットを有する。疾患の生物学的洞察に、より適したものであると考えられている。我々はSSRIで治療された122名の大うつ病性障害患者のGWASデータを用い、pathway analysisを行った。GWASの結果から治療後6週時のHAM-Dの改善率とp<0.001で相関する2584SNPをコードする1452遺伝子を解析した結果、5つのpathway(the regulatory region nucleic acid binding, the regulation of cell migration, the cell fate commitment, the blood vessel development, the regulatory

region DNA binding pathway)が最も高い相関を示した (Q-value=2.6e-4; all pathways)。この pathway に関連する遺伝子上の SNP の変異率と、この pathway に関与しない遺伝子から random に選択した同数の SNP の変異率と HAM-D の減少率の相関を検討したところ regulatory region nucleic acid binding pathway との間に有意な相関を認めた(図 5 ; p=0.0007, OR=0.48(0.30-0.74))。この pathway にある遺伝子のなかで、SNP の変異率が高かった遺伝子トップ 3 は JUN,RELA,CREB1 と、抗うつ薬の治療反応と病態生理と関連の深い因子であった。このことより、regulatory region nucleic acid binding pathway にある遺伝子多型が SSRI の治療による病態生理に重要な役割をもち、治療反応の個人差に寄与している可能性が



示唆された (学会発表一般演題 1)
図 5 GWAS の結果より導きだされた regulatory region nucleic acid binding pathway

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 13 件)

1. Kato M, Serretti, A., Nonen S, Takekita Y, Wakeno M, Azuma J, Kinoshita T. “Genetic variants in combination with early partial improvement as clinical utility predictor of treatment outcome in major depressive disorder. - The result of two pooled RCT – “ Translational Psychiatry, 5:e513,2015(査読有)
2. Biernacka JM, Sangkuhl K, Jenkins G, Whaley RM, Barman P, Batzler A, Altman RB, Arolt V, Brockmüller J, Chen CH, Domschke K, Hall-Flavin DK, Hong CJ, Illi A, Ji Y, Kampman O, Kinoshita T, Leinonen E, Liou YJ, Mushiroda T, Nonen S, Skime MK, Wang L, Baune BT, Kato M, Liu YL, Praphanphoj V, Stingl JC, Tsai SJ, Kubo M, Klein TE, Weinshilboum R.(PIs) “The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC): a genome-wide association study of antidepressant treatment

response.” Translational Psychiatry , 5:e553 , 2015(査読有)

3. 加藤正樹, 嶽北佳輝; 遺伝薬理学の臨床応用～抗うつ薬、抗精神病薬の個別医療～ . 精神科治療学 ; 30(1):31-40 , 2015(査読無)
4. 加藤正樹; “エビデンス×遺伝的背景”で考える日本人のうつ病治療 . 臨床精神薬理 ; 18(4):459-465 , 2015(査読無)
5. 加藤正樹; 遺伝子マーカーによる個別化治療の可能性と課題 . 臨床精神薬理 ; 17(2):165-174 , 2014(査読無)
6. Kato M, Nonen S, Serretti A, Tetsuo S, Takekita Y, Azuma J, Kinoshita T;5-HTTLPR rs25531A>G differentially influence paroxetine and fluvoxamine antidepressant efficacy:A randomized-controlled trial.Journal of clinical psychopharmacology; 33(1) 131- 132, 2013 (査読有)
7. Kato M, Chang CM;Augmentation Treatments with Second-generation Antipsychotics to Antidepressants in Treatment-resistant Depression.CNS drugs;27 (S1) S11-S19,2013(査読有)
8. Han C, Yeh TL, Kato M, Sato S, Chang CM, Pae CU;Management of Chronic Depressive Patients with Residual Symptoms.CNS drugs;27(S1)53-57,2013(査読有)
9. Han C, Wang SM, Kato M, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU; Second -generation antipsychotics in the treatment of major depressive disorder: current evidence.Expert Rev Neurother; 13(7)851-870,2013(査読有)
10. 加藤正樹;個別化治療へ向けたうつ病の遺伝薬理研究の現状.医学のあゆみ;244(5)397- 403,2013(査読無)
11. 加藤正樹;ゲノム情報による効果予測～実臨床での可能性を考えてみる～.臨床薬理; 44(2)117-122,2013(査読無)
12. 加藤正樹;うつ病研究の現状紹介 P-糖タンパクをコードする ABCB1 遺伝子 脳内濃度マーカーとしての可能性.Depression Frontier;11(2)101-109, 2013(査読無)
13. Kato M;(13 番目中 7 番目); Genome-wide association study of SSRI/SNRI-induced sexual dysfunction in a Japanese cohort with major depression. Psychiatry research; 198(3) 424-429,2012(査読有)

[学会発表](計 53 件)

招待講演、教育講演 (小計 24 件)

1. 加藤正樹; うつ病の“オーダーメイド治療”はどこまでできているのか? 第 111 回日本精神神経学会学術総会 2015.6/4-6(大阪国際会議場)
2. Kato M; Personalized medicine based on genetic information in depression.30th Anniversary Korean College of Neuropsychopharmacology2015.3(Seoul, Korea)

3. **Kato M**; Treatment for better long-term outcome based on recent Japanese clinical data . Treatment of TRD in Clinical Practice 2015.4(Seoul, Korea)
 4. **加藤正樹**; 抗うつ薬について基本から最新の知識まで学ぶ SSRI . 第 1 回臨床精神薬理教育セミナー 2015.4/26(東京スクエア・デビル)
 5. **加藤正樹**; 治療抵抗性うつ病の寛解を目指すために知っておきたいこと . 学術講演会 うつ病治療における寛解とは? 2014.1/17(グランドプリンスホテル新高輪)
 6. **加藤正樹**; “エビデンス×遺伝的背景”で考える日本人のうつ病治療 . 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2014.11/20-22(名古屋国際会議場)
 7. **加藤正樹**; 双極性うつ病の治療戦略 - 臨床につながる踏み込んだエビデンスの解釈 - . 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2014.11/20-22(名古屋国際会議場)
 8. **加藤正樹**; Meet the experts 臨床精神薬理学 . 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 合同年会 2013.10/24-26(沖縄コンベンションセンター)
 9. **加藤正樹**; 双極性障害の治療戦略 ~ 臨床につながる踏み込んだエビデンスの解釈 ~ . 第 26 回日本総合病院精神医学会総会 2013.11/29-30(京都テルサ)
 10. **加藤正樹**; うつ病・うつ状態における適切な薬剤選択 ~ そもそも適切とは何なのか? ~ . 第 9 回日本うつ病学会総会 2012.7/27-28(京王プラザホテル)
 11. **加藤正樹**; 双極性障害の治療戦略 適切な治療選択のために知っておきたいこと . 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2012.10/18-20(宇都宮東武ホテル)
 12. **加藤正樹**; うつ病・うつ状態における適切な薬剤選択 ~ そもそも適切とは何なのか? ~ . 第 65 回九州精神神経学会・第 57 回九州精神保健学会 2012.10/25-26(ビーコンプラザ, 大分)
 13. **加藤正樹**; 治療抵抗性うつ状態 predict, prevent and treat. 第 30 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会 2011.7/15-16(京都ガーデンパレス)
 14. **加藤正樹**; うつ病における抗うつ薬の反応予測と使い分け - From research to clinical - . 第 107 回日本精神神経学会学術総会 2011.10/26-27(ホテル・グラン・パシフィック・ル・ダイバ)
- シンポジウム (小計 20 件)
1. **加藤正樹**; 日本人うつ病患者における抗うつ薬の反応予測と使い分け - 抗うつ薬の適切な使用方法をもう一度考えてみる - 第 111 回日本精神神経学会学術総会 2015.6/4-6(大阪国際会議場)
 2. **加藤正樹**; DSM-5 における双極性障害とうつ病; 臨床・研究での有用な使い方を考えてみる 第 111 回日本精神神経学会学術総会 2015.6/4-6(大阪国際会議場)
 3. **加藤正樹**; 遺伝情報からうつ病個別化治療にたどりつくために知っておきたいこと . 第 36 回日本生物学的精神医学会 第 57 回日本神経化学学会大会 合同年会 2014.9/29-10/1(奈良県文化会館)
 4. **加藤正樹**; - 明日から役立つ個別化医療 - ゲノム情報によるうつ病個別化治療の可能性 . 第 19 回国際個別化医療学会学術集会 2014.11/15(御茶ノ水ソフィアコンファレンスセンター)
 5. **加藤正樹**; 非定型抗精神病薬の補充療法 - 第一選択はアリピプラゾール? その後の対応は? - . 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2014.11/20-22(名古屋国際会議場)
 6. **加藤正樹**; うつ病の RCT(GUNDAM)より反応不良者への補充療法の是非とそのタイミング . 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2014.11/20-22(名古屋国際会議場)
 7. **加藤正樹**; 精神疾患の臨床試験の問題点 うつ病の遺伝薬理試験の問題点 . 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会 2014.12/4-6(ひめぎんホール, 松山)
 8. **加藤正樹**; 進化する医療統計 ~ 精神科臨床研究を正しいものにするために ~ . 第 109 回日本精神神経学会学術総会 2013.5/23-25(福岡国際会議場)
 9. **Kato M**; Could personalized medicine work in MDD treatment instead of generalized medicine?. 11th World Congress of Biological Psychiatry 2013.6/23-27(国立京都国際会館)
 10. **加藤正樹**; うつ病の薬理遺伝 現状と課題 . 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 合同年会 2013.10/24-26(沖縄コンベンションセンター)
 11. **加藤正樹**; エビデンスも個別化が必要 . 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 合同年会 2013.10/24-26(沖縄コンベンションセンター)
 12. **加藤正樹**; 向精神薬による身体合併症 ~ 副作用・不耐性の予測因子としての薬理遺伝の可能性 ~ . 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 2013.12/4-6(東京国際フォーラム)
 13. **加藤正樹**; 研究結果の正しい解釈と臨床への活用 The importance of appropriate translation from research to clinical practice in psychiatric field. 第 108 回日本精神神経学会学術総会 2012.5/24-26(札幌コンベンションセンター)
 14. **加藤正樹**; うつ病治療の効果の見極めと次の一手 . 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2012.10/18-20(栃木県総合文化センター)

15. **加藤正樹**; 遺伝子、生物学的マーカーによる反応予測と個別化治療. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会 2012.10/18-20(栃木県総合文化センター)
16. **加藤正樹**; ゲノム情報による効果予測～実臨床での可能性を考えてみる～. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会 2012.11/28-12/1(沖縄コンベンションセンター)
17. **加藤正樹**; 精神科薬理遺伝学が発展するために何が欠けているのか? - ゲノム解析以前に解決すべき諸問題 - うつ病薬理遺伝研究のための方法論的ガイドラインの提案. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会 2011.10/27-29(京王プラザホテル)
18. **加藤正樹**; 治療に難渋するうつ状態を呈する疾患における抗うつ薬の使用法. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会 2011.10/27-29(京王プラザホテル)
19. **加藤正樹**; Landscape of pharmacogenomics in human societies: dream and reality? PGx in depression, present situation and further perspective. 日本薬物動態学会第 26 回年会 2011.11/16-18(広島国際会議場)
20. **Kato M**; Ethnicity, biomarkers pharmacogenomics and personalized medicine. Pharmacogenetics in depression, present situation and further perspective. 日本臨床薬理学会, 韓国臨床薬理学会, 米国臨床薬理学会合同学会 2011.12/1-3(浜松コンgresセンター)

一般演題 (小計 9 件)

1. **Kato M**, et al; Open label randomized controlled trial of mirtazapine vs SSRIs in patients with MDD. interim clinical report of Genetic Utility Needed for Depression Antidepressant Medication (GUNDAM) study. The 27th European College of Neuropsychopharmacology Congress 2014.10(Berlin, Germany)
2. **Kato M**, et al; Genome-wide interaction and pathway analysis on SSRI response in Japanese patient with major depression. World Congress of Psychiatric Genetics 2014.10(Copenhagen, Denmark)
3. **加藤正樹**, et al; うつ病患者の SSRI 治療反応性におけるゲノムワイド-パスウェイ解析. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2014.11/20-22(名古屋国際会議場)
4. **Kato M**, et al; GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY OF SSRI/SNRI-INDUCED SEXUAL DYSFUNCTION IN A JAPANESE COHORT WITH MAJOR DEPRESSION. CINP Thematic Meeting on Pharmacogenomics and Personalised Medicine in Psychiatry 2013.4 (Jerusalem, Israel)
5. **Kato M**, et al; Effect of brain volume-related SNPs of GSK3B gene on SSRI/SNRI treatment

- response in major depressive disorder. 26th ECNP congress 2013.10 (Barcelona, Spain)
6. **Kato M**, et al; Efficacy and tolerability of paroxetine, fluvoxamine and milnacipran in depression: A result of two pooled open label randomized controlled trial. The CINP (Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum) 28th Congress 2012.6 (Stockholm, Sweden)
7. **Kato M**, et al; 5-HTTLPR rs25531A > G differentially influence paroxetine and fluvoxamine antidepressant efficacy: A randomized-controlled trial. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会 2012.10(栃木)
8. **Kato M**, et al; 'Early partial improvement' in combination with genetic variants as a predictor in major depressive disorder treatment: the result of two RCT. 2nd Congress of AsCNP 2011.9(Seoul, KOREA)
9. **Kato M**, et al; 'Early partial improvement' in combination with genetic variants as a predictor in major depressive disorder treatment: the result of two RCT. 24th ECNP Congress 2011.9(Paris, France)

[図書] (計 6 件)

1. **加藤正樹**; 9. 薬物反応性のバイオマーカー 9-1. 抗うつ薬. 精神疾患のバイオマーカー; 193-214 星和書店, 2015(査読無)
2. **加藤正樹**; 抗うつ薬の副作用. 今日の治療指針 2014 年版 私はこう治療している 16 精神疾患 抗うつ薬の副作用; Vol.56:939-940 医学書院, 2014(査読無)
3. **加藤正樹**; 外来のガイドライン診療～診断・管理・治療～ 精神・心身医学疾患 45 うつ病. 今日の診療のために ガイドライン外来診療 2013;394-402 日経メディカル開発, 2013(査読無)
4. **加藤正樹**; よくみられる精神疾患 双極性障害. 神経・精神疾患治療マニュアル; (S)287-288 日本医師会, 2013(査読無)
5. **加藤正樹**; 【6.ゲノム】うつ病治療反応性を規定する要因・遺伝子. 気分障害の薬理・生化学～うつ病の脳内メカニズム研究: 進歩と挑戦～; 264-281 医薬ジャーナル社, 2012(査読無)
6. **加藤正樹**; 薬物療法(2)気分調整薬. 精神科治療学 気分障害の治療ガイドライン; 27(S)169-176 星和書店, 2012(査読無)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤正樹 (MASAKI Kato)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 00351510