九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

糖尿病性腎症をもつ生体肝移植症例に対してMycophenolate Mofetilを基本とした免疫抑制療法で導入した一例

倉光，正太郎
九州大学大学院消化器・総合外科

井口，友宏
九州大学大学院消化器・総合外科

二宮，瑞樹
九州大学大学院消化器・総合外科

山下，洋市
九州大学大学院消化器・総合外科

他

https://doi.org/10.15017/1448723

出版情報：福岡醫學雜誌. 105 (3), pp.79-83, 2013-12-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総　　説

異物解毒機構に着目した肝移植後免疫抑制療法の個別化

九州大学病院 薬剤部

増　田　智　先

はじめに

病原菌やウイルスなどの体内への侵入に対する生体の防御機構として，免疫機構は重要な役割を担っている．一方，自己と非自己を区別する仕組みが一旦破綻すると，自己免疫疾患として分類される様々な病状を示す．また，近年の目覚ましい発展を見せている臓器移植医療では，非自己であるドナー由来の臓器を移植するため，拒絶反応や移植片対宿主病の抑制が治療の正否を決定する重要な課題とされる[1]．これら疾病の治療や移植臓器に対する拒絶反応の抑制を目的に免疫抑制薬（免疫調節薬）が使用される．免疫抑制薬はその作用機序に基づいていくつかのグループに分類される（Fig. 1）[2]．例えば，

1) ステロイド薬：細胞内の受容体（NR3C1）と結合し，リンパ球の増殖を直接的に阻害する
2) 代謝拮抗薬（アザチオプリン，ミコフェノール酸，ミゾリビン）：リンパ球において盛んな de novo 核酸合成過程を拮抗する
3) mammalian target of rapamycin（mTOR）阻害薬（シロリムス，エベロリムス）：細胞周期の上流に位置してリンパ球の増殖を抑える
4) カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン，タクロリムス）：イムノフィリンとよばれる細胞内の受容体と複合体を形成し，脱リン酸化酵素カルシニューリンを介する nuclear factor activated T cell（NFAT）の脱リン酸化（活性化）過程を抑制することによって，リンパ球の増殖因子であるインターロイキン 2（IL-2）の産生を抑制する
5) 抗体（バシリキシマブ，抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）：リンパ球の種々表面抗原を標的として補体経路を介したリンパ球の排除を行う

などが挙げられる．

医薬品や環境物質に代表される様々な化学物質は，生活環境に広く分布し個々の臓器における正常な生理機能やそれらを構成する細胞およびそれらが形成するネットワークの活動に大きな影響を与える場合がある．生体には薬物代謝酵素群や薬物トランスポーター群が備わっており，これら「異物」を巧みに体外へと排除する仕組み，「解毒」というシステムが備わっている[3)4)]．上述した免疫機構は，体内に侵入した高分子異物（生命体）の貪食・排除という役割を担っているが，分子量数百レベルの低分子化合物が主体となる化学物質（異物）の体外排除系，すなわち低分子化合物に対する防御機構として「解毒」が想定され，近年の研究成果により次々と解明されてきた．

本稿では，生体の備える異物解毒機構に焦点を当てながら，臓器移植患者における免疫抑制療法の個別化について解説する．

Satohiro Masuda
Department of Pharmacy, Kyushu University Hospital
Individualized Immunosuppressive Therapy after Liver Transplantation Focusing on Detoxifying Mechanisms

* 九州大学大学院　薬学研究院　臨床薬物治療学分野（協力講座）
Department of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

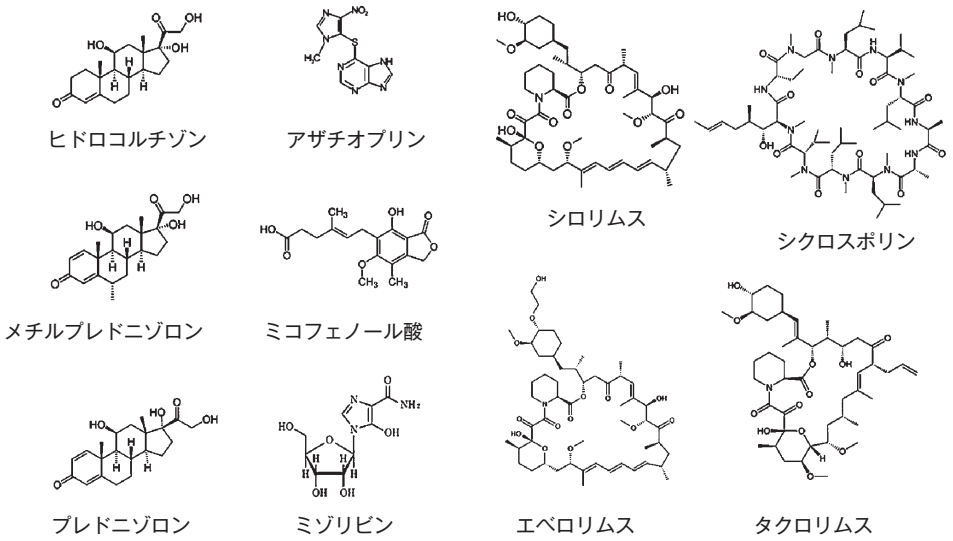

Fig. 1 免疫抑制薬の化学構造式

1. 異物解毒機構

経口投与された薬物は，消化管粘膜を通過して総てが門脈を経て肝臓に運ばれ，一部または殆どがその際に代謝・排泄を経て循環血に運ばれる．このように，経口投与時に薬物が消化管内より吸収され，循環血中に到達する以前に小腸上皮細胞内及び肝臓において，代謝・排泄により消失を受ける現象を初回通過効果とよび，経口摂取後に初回通過効果を免れて循環血に運ばれる割合は生物学的利用能（bioavailability）とよばれる．従って，小腸や肝臓は異物に対する生体防御の最前線として理解することができ，肝臓は古くから生体の解毒装置としても認識されている．

1-A. 薬物トランスポーター

疾病の診断，治療および予防を目的に薬物は生体に投与される．生体にとって異物である薬物は，時間の経過とともに最終的に体外へと必ず排除される．臓器・組織を構成する細胞は，脂質二重膜からなる細胞膜で覆われており，脂溶性の高い化合物の細胞膜透過は単純拡散で説明されるが，脂溶性の低い化合物の膜透過は脂質二重膜と反発するため非効率である．一方，グルコースやアミノ酸，短鎖脂肪酸など脂溶性の低い特定の化合物については基質自身の濃度勾配に関わらず効率良く細胞膜を通過する．近年，薬物トランスポーターと呼ばれる膜タンパク質が，このような異物解毒を生理機能として，すなわち薬物代謝酵素と一緒に免疫に並ぶもう一つの生体の防御機構として機能することが明らかにされてきた．

トランスポーターを介する基質の細胞膜透過過程は，膜内外の基質濃度の勾配や周辺のイオン勾配などによって形成される駆動力によって 4 種類に大別され，大きくは基質の膜輸送にエネルギーを必要とするか否かで大別される（Fig. 2）[5)6)]．先ず，基質の膜透過にエネルギーを必要としないトランスポーターとして，生体に広く発現するグルコーストランスポーター GLUT ファミリーが挙げられる．GLUT などのトランスポーターは，細胞膜内外の基質自身の濃度勾配に従って濃度の高い側から低い側に基質の膜透過を媒介するため，促進拡散型（facilitated diffusion）と呼ばれる．基質の膜透過にエネルギーを必要とするトランスポーターの内，ATP binding cassette（ABC）トランスポーターは，分子内に ATP 加水分解ドメインを有しておりエネルギーを産生しながら基質の輸送活性を示すため“PUMP”ともよばれ，一次性能動輸送（primary active transport）として分類される．一次性能動輸送として分類されるトランスポーターは，異物解毒に関わる ABC トランスポーターに加えて，Na^+/K^+ ATPase など ATP の加水分解エネルギーを利用して細胞膜内外のイオン組成を維持するものが知られる．これら一次性能動輸送によって形成された細胞膜内外のイオン勾配や膜電位差を駆動力として利用するトランスポーターを二次性能動輸送

（secondary active transport）とよび，駆動力とするイオン勾配と一緒に細胞膜を透過する「共輸送」と，逆向きのイオン勾配を利用して基質とイオンの交換輸送を媒介する「逆輸送」に大別される．生体には様々な薬物トランスポーターが臓器ごとに特徴的に存在している．

例えば腎臓の近位尿細管上皮細胞の血管側側底膜，管腔側刷子縁膜にはそれぞれ特徴の異なるトランスポーターが豊富に存在しており，基質となる薬物を循環血中より濃縮的に取り込むと同時に，濃度勾配に逆らって管腔中へと取り込んだ薬物（異物）の尿細管分泌を媒介する（Fig. 3）．この過程で，尿細管上皮細胞内には，最大で血中濃度の 1000 倍近くの薬物（異物，老廃物）が濃縮されることになる．糸球体濾過された薬物の中には，生体必須成分と誤認識されて再吸収される薬物もあり，腎組織中に留まるため細胞毒性を発現する場合が認められる．

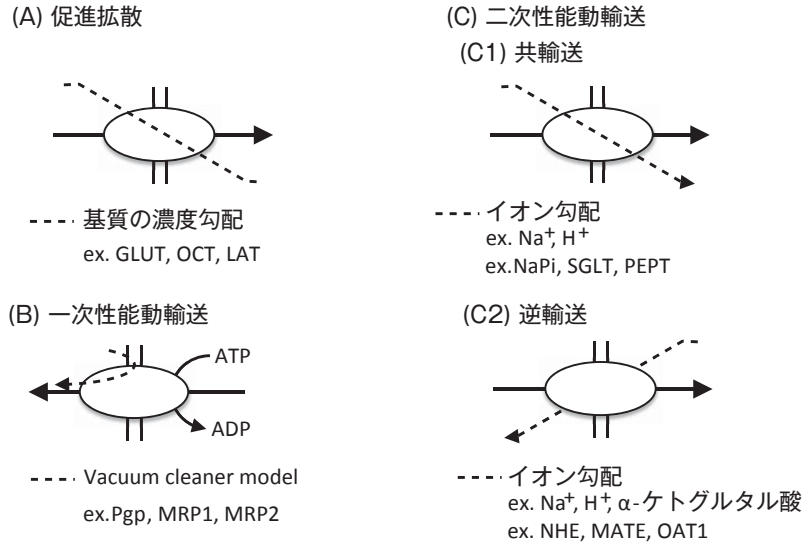

Fig. 2　トランスポーターの分類と例
GLUT, glucose transporter ; OCT, organic cation transporter ; LAT, large amino acid transporter ; NaPi, Na^+/phosphate cotransporter ; SGLT, Na^+/D-glucose cotransporter ; PEPT, H^+/peptide cotransporter ; NHE, N^+/H^+ exchanger ; MATE, H^+/organic cation antiporter (multidrug and toxin extrusion) ; OAT1, organic anion transporter

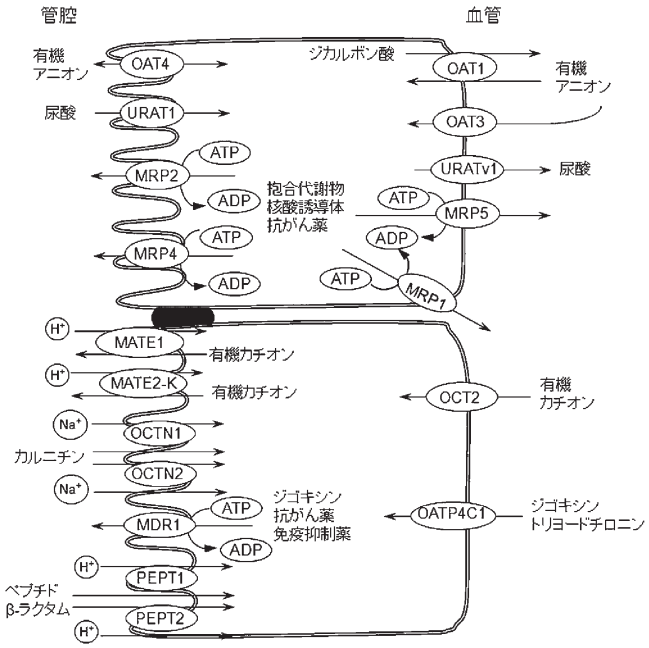

Fig. 3　近位尿細管上皮細胞に発現する薬物トランスポーター
OAT, organic anion transporter ; URAT, urate transporter ; URATv, voltage-dependent urate transporter ; OCT, organic cation transporter ; OATP, organic anion transporting polypeptide ; MRP, multidrug resistance associated protein ; MATE, multidrug and toxin extrusion ; MDR, multidrug resistance ; OCTN, organic cation/carnitine transporter ; PEPT, H^+/peptide cotransporter

1-B. 薬物代謝酵素

近年の分子生物学的手法の発展により，薬物代謝の研究領域においても様々な分子が解毒機構を構成する一員として見出されてきた．肝臓における薬物代謝は，酸化還元反応，生体成分の付加（抱合）反応に大別される．酸化還元反応は主としてチトクロム P450（CYP）を介して営まれ，医薬品の代謝を媒介する主な酵素は CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4，CYP3A5 の 7 種類とされる．また，グルクロン酸やタウリン，グリシンなどの生体成分の抱合反応は，UGT1A1～9（UDP グルクロノシル転移酵素），GST（グルタチオン転移酵素），NAT（N アセチル転移酵素）が知られている．特に，CYP3A（CYP3A4 と CYP3A5）が代謝する化合物の範囲は極めて広く，医薬品の約半数に上る．従って，CYP3A によって代謝を受けるステロイド薬，カルシニューリン阻害薬，mTOR 阻害薬，アゾール系抗真菌薬などを使用する臓器移植領域においては，CYP3A を中心とした薬物相互作用を回避することは困難とされる[7]．

最近では薬理遺伝学的解析が進展し，一部の代謝酵素に遺伝的多型性の存在が明らかにされ，薬物に対する応答性の個人差を考える上で有用な情報とされている．例えば，UGT1A1 の多型は，抗がん薬であるイリノテカンの活性代謝物 SN-38 の代謝能を左右し，副作用である骨髄抑制の重篤化に大いに関連することが明らかにされた[8)9]．本邦では 2007 年より保険適応となり，イリノテカンを投与される患者の安全性確保という側面から，UGT1A1 の遺伝子多型検査が推奨されている．

CYP3A5，CYP3A7 および CYP3A43 は CYP3A4 の類縁体であるがそれぞれ特徴的とされる[10]．CYP3A7 は胎児の肝臓に発現するが，出生以後の時間経過と共に消失する[11]．CYP3A4 は CYP3A7 の消失と共に発現量が増大し，出生後の主要な肝薬物代謝酵素分子として機能する．CYP3A43 は 2001 年に発見された分子種であるが，発現レベルが低いこととテストステロン以外の基質は明確に見出されていないことからその役割はマイナーであると考えられている[12]．CYP3A5 については，2001 年に米国とドイツからほぼ同時にその多型性に人種差が大きく関わっていることが報じられ，脚光を浴びた[13)14]．アフリカ系民族の大半（73%）は CYP3A5 遺伝子の野生型（機能型，*1）がコードされているが，コーカサス人の 95% が機能欠損型（*3，*6）とされる（Fig. 4）．日本人，中国人，韓国人等のアジア系人種では約 60% がホモ機能欠損型とされる[13)15]．この CYP3A5 の遺伝的多型性はシクロスポリンやエベロリムスの体内動態にはあまり影響を及ぼさないが，タクロリムスやシロリムスの体内動態に影響することが知られている[15)~18]．過去の報告から，コーカサス系に比してアフリカ系人種におけるタクロリムスの投与量が 2 倍以上となる要因として CYP3A5 の遺伝子多型が指摘されている．この傾向は，日本人患者でも確認されている．

2. 吸収障壁

20 世紀の末期，経口投与された薬物の中には脂溶性に代表される化合物それぞれの物理化学的性質では説明できない挙動を示すものがあることに注目を集めた（Fig. 5）[19]．興味深いことに，一部の薬物の吸収速度はシクロスポリンの共存により改善される傾向が認められ，小腸上皮細胞における薬物の代謝・排泄が調べられた[20]．その結果，小腸の上皮細胞の管腔側膜上に存在する P-糖タンパク質（MDR1/ABCB1）は，脂溶性によって脂質二重膜を通過してくる化合物をいち早く細胞外に排出する（Vacuum Cleaner モデル）（Fig. 2B）が，P-糖タンパク質による排出を免れた薬物は細胞内ミクロソームにおいて CYP3A4 および CYP3A5 を介して代謝を受けるという一連の分子の役割が示唆された．従って，機能も細胞内分布も異なる 2 種類以上の分子が協働的に機能することことから，これらは小腸上皮細胞において低分子化合物の吸収障壁（バリヤー）として理解できるということが 21 世紀初頭次々と証明されることとなった[21)~24]．

臓器移植領域においても小腸の吸収障壁としての機能は無視できないことが多数の報告からも明らかである．生体部分肝移植直後では，解毒装置としての移植肝の機能は低く，必要とするタクロリムスの用量は腎移植領域に比して低い．しかし，患者自身の遺伝子型が反映される小腸とドナーの体質が反映する移

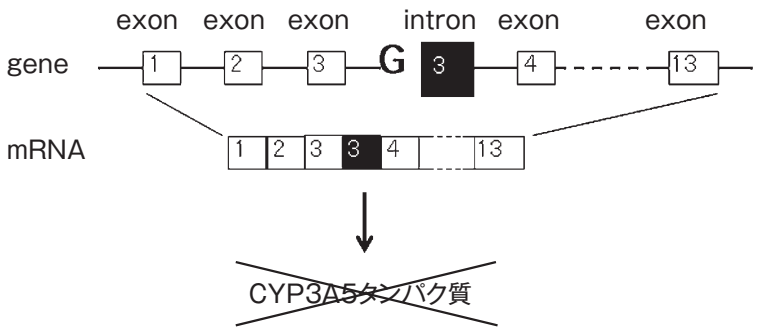

Fig. 4 CYP3A5*3 多型
exon3 と intron3 の境目が A → G になることによってスプライシングエラーが生じ，機能タンパクができなくなる．

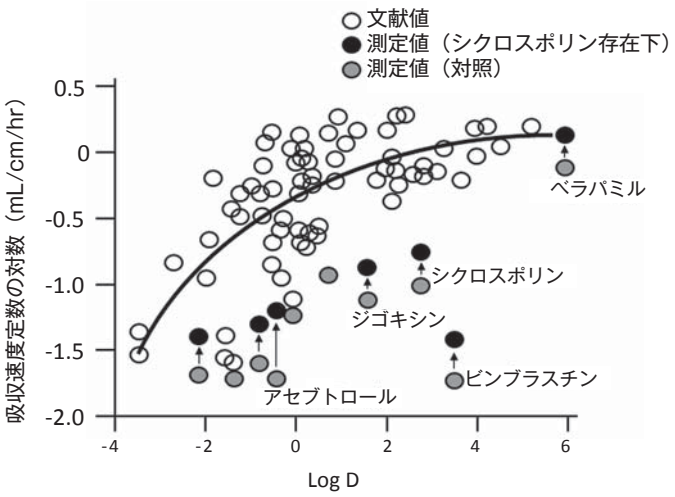

Fig. 5 化合物の脂溶性（Log D, 油水分配係数）と消化管粘膜の吸収速度との関係．Terao et al., J Pharm Pharmacol. 48 : 1083, 1996. を改変

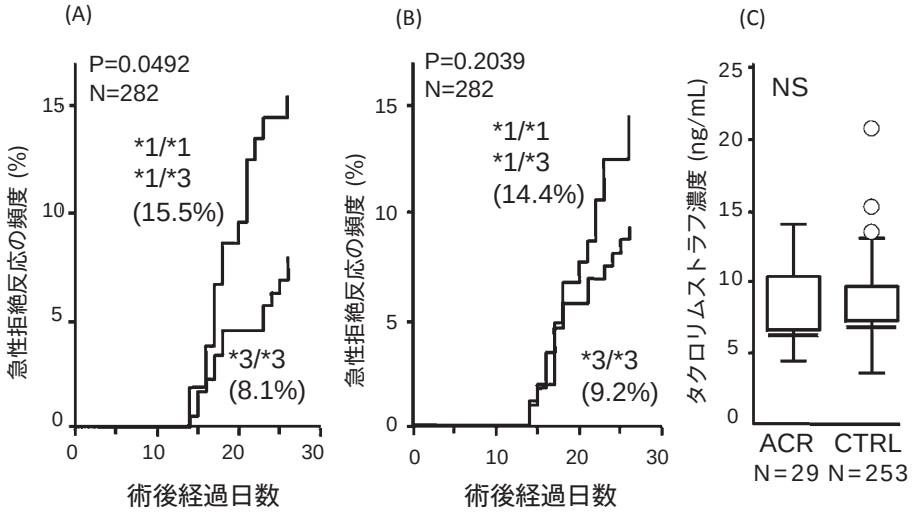

Fig. 6 移植肝 CYP3A5*3 多型（A）または患者小腸 CYP3A5*3 多型（B）と術後 14–23 日の急性拒絶反応発現の頻度および術後 10–26 のタクロリムストラフ濃度と急性拒絶反応発現の関係（C）
ACR, acute cellular rejection ; CTRL, control
Uesugi et al., Pharmacogenet Genomics, in press より改変

植肝におけるCYP3A5の遺伝子多型を調べて解析した結果，肝移植患者におけるタクロリムス体内動態の個人差は移植肝の多型ではなく，患者小腸の多型に影響を受けることが明らかとなっている[17)18)]．さらに，術後経過日数とともに移植肝のCYP3A5多型も影響を徐々に大きくすること，プロトンポンプ阻害薬との相互作用では，CYP3A5に加えてCYP2C19の多型性も介する必要があること等が示されている[25)~27)]．

急性拒絶反応が認められた際に投与される高用量のステロイド薬の静脈内投与（ステロイドパルス療法）によって，以後の薬物代謝能が亢進する患者と何ら影響を受けない患者が存在する．小腸から肝臓に及ぶ吸収障壁においてステロイドパルス療法の影響について調べた．その結果，小腸移植患者の小腸生検組織を用いた検討では，ステロイドパルス療法によってCYP3A4の発現レベルが上昇するにもかかわらず，タクロリムスの血中濃度／経口投与量（C/D）比は有意な影響を受けないことが示された[28)]．一方，肝移植患者における検討では，移植肝のCYP3A5が*1（機能型）の患者においてのみ，ステロイドパルス療法以後のタクロリムス代謝物濃度が一過性に上昇すること，タクロリムスC/D比も低下する（同じ用量でも血中濃度が上がらないことを表す）ことが判明し，ステロイド薬による薬物代謝酵素の誘導とin vivoタクロリムス体内動態への影響は，肝CYP3A5に選択的であることが明らかとなった[29)]．

最近では，タクロリムスの目標濃度は同じであるにもかかわらず拒絶反応の発現における個人差の分子メカニズムの一部として，移植肝局所のタクロリムス濃度が疑われ，それに影響を及ぼす肝CYP3A5多型の重要性が示された．すなわち，患者自身（小腸）のCYP3A5多型はタクロリムスの末梢血中濃度に反映される全身クリアランスに強く影響を及ぼすものの，術後14～23日における急性拒絶反応の発現は移植肝CYP3A5*1（*1/*1または*1/*3：機能型）患者に多く，CYP3A5*3/*3（ホモ機能欠損型）の約3倍の頻度であることが示された（Fig. 6）[30)]．

3. 母集団薬物速度論モデル

上述のように，肝臓移植後のタクロリムスの体内動態は様々な因子の影響を受ける事が示された[31)]．移植術時の患者小腸粘膜におけるMDR1 mRNA発現レベルと初期用量[25)]，患者小腸のCYP3A5*3多型と術後5週間にわたるタクロリムスのC/D比との相関性[18)]，移植肝CYP3A5*3多型と術後5週間かけて徐々に回復するタクロリムスの全身クリアランス[17)]などに注目しながら，術後経過日数，移植肝の検査データ，腎機能検査値データなどを統計的に解析し，最も影響力のあるパラメータを抽出すると同時に日本人肝移植患者におけるタクロリムスの体内動態を予測するモデル式の構築を行った．

先ず，130名の小児生体肝移植患者を対象に術後50日間のタクロリムスの血中濃度データ（総測定点数4059）をレトロスペクティブに収集し，非線形混合効果モデル（NONMEM）プログラムを用いて解析を行った．その結果全身クリアランス（CL/F）は術後21日目迄に経日的に増大し，以後一定値を取ることが明らかとなった．同時に分子生物学的パラメータの影響についても検討したところ，移植術時の小腸MDR1 mRNAレベルは，母集団の中央値に比して高い（H）患者では，低い（L）患者に比して，移植直後のタクロリムスのCL/Fが1.8倍高いことが明確となった．また，CYP3A5の発現型（*1/*1または*1/*3）を有する肝臓を移植された患者では，機能欠損型（*3/*3）を移植された患者に比して，術後経過に伴うCL/Fの回復は2倍大きいことも見出された（Fig. 7）[32)]．すなわち，生体肝移植後のタクロリムス経口クリアランスの支配臓器（分子）は，術後経過に伴って小腸（MDR1）から肝臓（CYP3A5）に移り変わることが統計的手法によって明らかとなった．一方，60名の成人患者を対象に術後50日間のタクロリムスの血中濃度データ（総測定点数1827）を用いて検討した結果，移植術時の小腸MDR1 mRNAレベルが0.15 amol/μg total RNA以上（H）の患者は，低い（L）患者に比して，移植直後のタクロリムスのCL/Fが1.06 L/h高いこと，患者小腸のCYP3A5の発現型（*1/*1または*1/*3）の患者では，機能欠損型（*3/*3）の患者に比して，術後経過に伴うCL/Fの回復は1.47倍大きいことが見出された（Fig. 8）[33)]．興味深いことに，小児症例においては，移植肝CYP3A5の影響が術後経過日数とともに認められたが，成人症例では移植肝よりもむしろ患者自身（小腸）のCYP3A5機能の重要性が明らかとなった．すなわち，待機中にも前

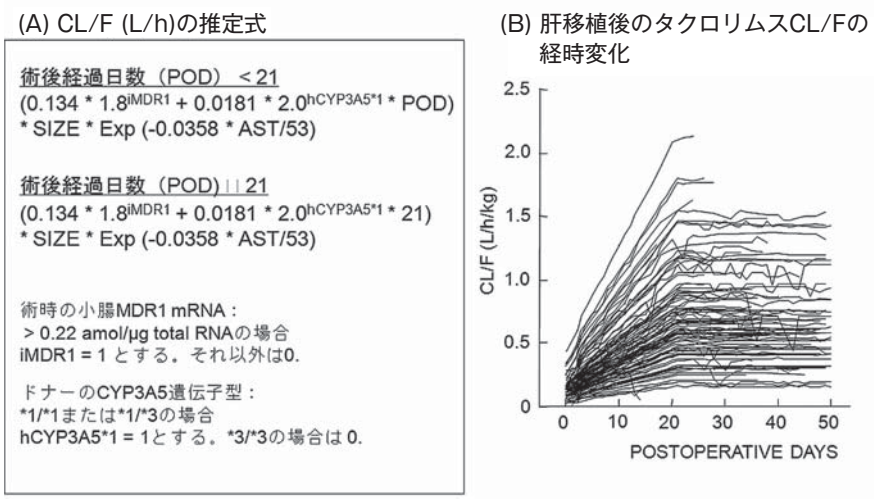

Fig. 7　小児生体肝移植患者（n=130）における母集団薬物速度モデルの構築（A）と患者それぞれの CL/F の経時変化の評価（B）Fukudo M et al., Clin Pharmacol Ther. 80 : 331–345, 2006.

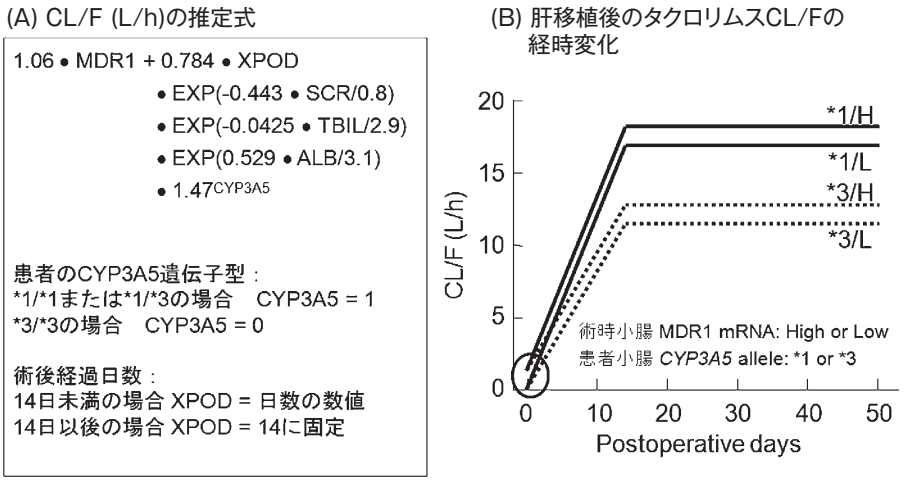

Fig. 8　成人生体肝移植患者（n=60）における母集団薬物速度モデルの構築（A）と患者それぞれの CL/F の経時変化の評価（B）Fukudo M et al., Pharmacogenet Genomics. 18 : 413–423, 2008.

もって患者自身の CYP3A5 遺伝子多型を調べていれば術後のタクロリムスの投与設計がより容易になることが示唆された．

4. 薬剤性腎障害

腎臓は肝臓と並んで薬剤による障害を受けやすい．その生理機能として内因性の不要老廃物や投与された薬物など異物の排泄を営んでいることから，肝臓と並んで解毒装置としての役割が注目されている．腎臓移植患者はもとより，他の臓器移植患者においても薬剤性腎障害は注目される副作用である．主要な免疫抑制薬であるシクロスポリンやタクロリムスに加えて，抗 MRSA 薬のバンコマイシン，アミノグリコシド系抗生物質，抗ウイルス薬であるアシクロビルやガンシクロビルなど，移植患者に投与される薬物の中には腎障害を副作用とするものが比較的多い．従って，術後管理の上でも薬剤性腎症害の予防と早期発見が患者の予後を維持する上でも重要と考えられる．

1990 年代後半より急性腎不全（AKI, acute kidney injury）の非侵襲バイオマーカーの探索と臨床応用と

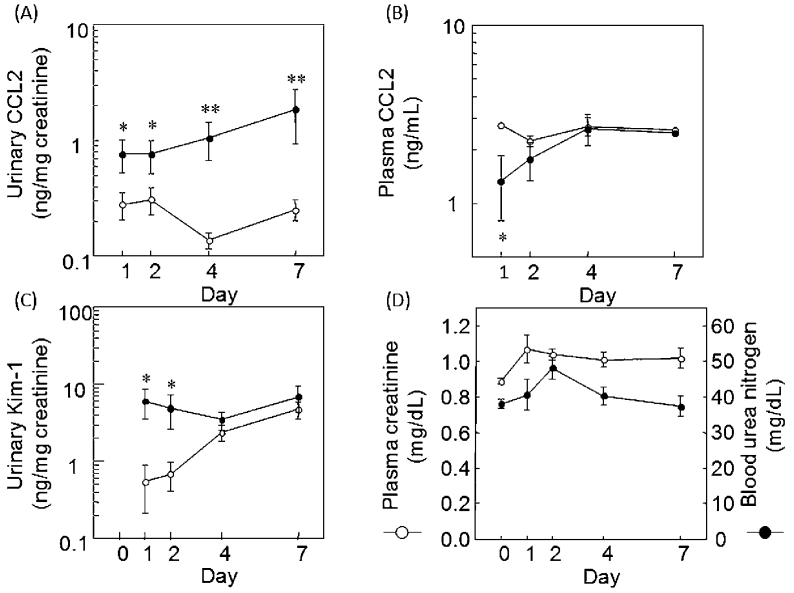

Fig. 9 腎亜全摘 14 日目の慢性腎不全モデルラットにシスプラチン（2mg/kg）を負荷（closed circle）した場合，尿中の MCP-1（A）は増大したが，Kim-1（B）はシスプラチン負荷の影響を受けなかった．なお，血漿中の MCP-1（C）や一般的な腎機能マーカー（D）はシスプラチン負荷による大きな変化を見せなかった．Nishihara et al., Am J Physiol renal physiol. 293 : F923-934, 2010.

いう研究領域が盛んとなり，いくつかのタンパク性バイオマーカーが見出された[34)35)]．一方，多くのバイオマーカーはマウス虚血再灌流障害モデルを用いた検討より発見されたため，薬理作用のメカニズムおよび副作用のメカニズムがそれぞれ異なる薬剤性腎障害のバイオマーカーとして利用可能か否かについて不明であった．薬剤性腎障害の中でもシスプラチン腎症は，その組織像が虚血再灌流傷害と類似していることから，過去の結果との比較が容易ということから実験モデルとして選ばれることが多い．我々もシスプラチン腎症モデルラットと腎亜全摘モデルラット（薬物を用いない腎不全モデル）を用いて，薬剤性腎障害に特異的な新しいバイオマーカーの探索を行った．その結果，近位尿細管上皮細胞の障害マーカーとして知られる kidney injury molecule 1（KIM-1）に比して我々が見出した尿中の MCP-1（monocyte chemotactic protein 1）は，単純なシスプラチン腎症のバイオマーカーであるだけでなく，腎亜全摘モデルラットにシスプラチンを負荷した際に相加的に尿に現れた[36)]．一方，尿中の KIM-1 は腎亜全摘モデル自体で尿中の漏出することから，シスプラチンの負荷による更なる尿中濃度の上昇は見られなかった．従って，腎機能の正常，低下状態に関わらず尿中の MCP-1 は薬剤性の腎障害により特異的なバイオマーカーであることが明らかとなった（Fig. 9）．

腎亜全摘モデルラットを用いた遺伝子発現解析の中で，失われた機能の代償反応として，腎組織中の mTOR 活性が亢進していることが明らかとなった．そこで，慢性腎不全の進展過程における mTOR の役割について調べたところ，処置直後の代償性腎不全期においては残存細胞の増殖反応を誘導し，全身的な機能低下を食い止めようとする働きに作用することが明らかとなった[37)]．一方，残存腎組織の線維化が著明となる末期腎不全モデルでは，mTOR 阻害薬エベロリムスの投与によって α smooth muscle actin など線維化の指標はほぼ消失し，組織の線維化も改善する傾向が認められた．さらに，蛍光標識したヒトアルブミンを静脈内投与し，腎における再吸収能を評価したところ，末期腎不全モデルにおいて mTOR 阻害薬の投与は組織の線維化を改善するだけでなく近位尿細管上皮細胞の機能（アルブミンの再吸収能，薬物トランスポーターの発現レベル）を回復させることが判明した[38)39)]．近年，腎移植領域において，de novo 腎移植直後の主要な免疫抑制薬としてシロリムスを用いた場合，術後の拒絶反応を含む合併症の発現はシ

クロスポリンやタクロリムスを用いた症例に比して有意に高いことが示されている[40]．一方，腎移植１年を経過した患者を対象に主要な免疫抑制薬をシクロスポリンで維持する群とシロリムスに変更する群に分けて観察した結果，シクロスポリンで維持した群の移植腎の機能は経時的に低下していたが，シロリムスに変更した群では機能が維持されるということが示されている[41]．すなわち，急性腎障害からの回復過程における mTOR 阻害は全身的な腎機能の回復を遅らせる，あるいは抑制する危険性があるものの，慢性腎臓病として分類される状態への投与では一定の効果が期待されることが強く示唆されている．

従って，腎移植後１年以上経過している患者に加えて，肝移植患者においても腎機能が低下している患者において mTOR 阻害薬の効果的な使用は，腎機能の維持に有用であることが期待される．

おわりに

臓器移植患者に用いられる薬物に焦点を当てて，異物解毒に関する研究について述べて来た．様々な研究分野で得られた成果が，一見無関係と思われる分野において貢献できるという一例と考えられる．薬物トランスポーターや代謝酵素に代表される異物解毒の研究領域は，毒性科学領域とも一緒になって発展してきた．薬物治療において，薬理作用の詳細とともに薬物動態学的，薬物代謝学的，毒性学的アプローチも取り入れた薬物の作用・副作用に係る分子メカニズムの究明は医薬品の適正使用の科学的基盤となる重要な学問領域と考える．今後も症例一人ひとりにおける問題点の解決にも役立てるような研究成果を積み重ねたいと考える．

謝　辞

本研究は，京都大学医学部附属病院にて行われたものであり，実施に際して多くの先生方のご協力，ご指導，ご助言を賜りましたことをここに深謝致します．

なお，本研究の一部は文部科学省科学研究費補助金（若手研究（A）），厚生労働省科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業：創薬バイオマーカー研究事業），最先端・次世代研究開発支援プログラム（LS073）の支援を受けて行われたものであり，併せて深謝致します．

参　考　文　献

1） Denton MD, Magee CC and Sayegh MH : Immunosuppressive strategies in transplantation. Lancet. 353 : 1083-1091, 1999.
2） Taylor AL, Watson CJ and Bradley JA : Immunosuppressive agents in solid organ transplantation : Mechanisms of action and therapeutic efficacy. Crit Rev Oncol Hematol. 56 : 23-46, 2005.
3） Xu C, Li CY and Kong AN : Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. Arch Pharm Res. 28 : 249-268, 2005.
4） Zolk O and Fromm MF : Transporter-mediated drug uptake and efflux : important determinants of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 89 : 798-805, 2011.
5】 Inui K, Masuda S and Saito H : Cellular and molecular aspects of drug transport in the kidney. Kidney Int. 58 : 944-958, 2000.
6） Hediger MA, Clemencon B, Burrier RE and Bruford EA : The ABCs of membrane transporters in health and disease（SLC series）: introduction. Mol Aspects Med. 34 : 95-107, 2013.
7） Tachibana T, Kato M, Watanabe T, Mitsui T and Sugiyama Y : Method for predicting the risk of drug-drug interactions involving inhibition of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. Xenobiotica. 39 : 430-443, 2009.
8） Ando Y and Hasegawa Y : Clinical pharmacogenetics of irinotecan（CPT-11）. Drug Metab Rev. 37 : 565-574, 2005.
9） Onoue M, Terada T, Kobayashi M, Katsura T, Matsumoto S, Yanagihara K, Nishimura T, Kanai M, Teramukai S, Shimizu A, Fukushima M and Inui K : UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients. Int J Clin Oncol. 14 : 136-142, 2009.
10） Maezawa K, Matsunaga T, Takezawa T, Kanai M, Ohira S and Ohmori S : Cytochrome P450 3As gene

expression and testosterone 6 beta-hydroxylase activity in human fetal membranes and placenta at full term. Biol Pharm Bull. 33 : 249-254, 2010.

11) Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G and Cresteil T : Expression of CYP3A in the human liver--evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. Eur J Biochem. 247 : 625-634, 1997.

12) Domanski TL, Finta C, Halpert JR and Zaphiropoulos PG : cDNA cloning and initial characterization of CYP3A43, a novel human cytochrome P450. Mol Pharmacol. 59 : 386-392, 2001.

13) Hustert E, Haberl M, Burk O, Wolbold R, He YQ, Klein K, Nuessler AC, Neuhaus P, Klattig J, Eiselt R, Koch I, Zibat A, Brockmoller J, Halpert JR, Zanger UM and Wojnowski L : The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. Pharmacogenetics. 11 : 773-779, 2001.

14) Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS and Schuetz E : Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nat Genet. 27 : 383-391, 2001.

15) Chowbay B, Zhou S and Lee EJ : An interethnic comparison of polymorphisms of the genes encoding drug-metabolizing enzymes and drug transporters : experience in Singapore. Drug Metab Rev. 37 : 327-378, 2005.

16) Gellner K, Eiselt R, Hustert E, Arnold H, Koch I, Haberl M, Deglmann CJ, Burk O, Buntefuss D, Escher S, Bishop C, Koebe HG, Brinkmann U, Klenk HP, Kleine K, Meyer UA and Wojnowski L : Genomic organization of the human CYP3A locus : identification of a new, inducible CYP3A gene. Pharmacogenetics. 11 : 111-121, 2001.

17) Goto M, Masuda S, Kiuchi T, Ogura Y, Oike F, Okuda M, Tanaka K and Inui K : CYP3A5*1-carrying graft liver reduces the concentration/oral dose ratio of tacrolimus in recipients of living-donor liver transplantation. Pharmacogenetics. 14 : 471-478, 2004.

18) Uesugi M, Masuda S, Katsura T, Oike F, Takada Y and Inui K : Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living-donor liver transplant recipients. Pharmacogenet Genomics. 16 : 119-127, 2006.

19) Wacher VJ, Silverman JA, Zhang Y and Benet LZ : Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. J Pharm Sci. 87 : 1322-1330, 1998.

20) Terao T, Hisanaga E, Sai Y, Tamai I and Tsuji A : Active secretion of drugs from the small intestinal epithelium in rats by P-glycoprotein functioning as an absorption barrier. J Pharm Pharmacol. 48 : 1083-1089, 1996.

21) Wacher VJ, Salphati L and Benet LZ : Active secretion and enterocytic drug metabolism barriers to drug absorption. Adv Drug Deliv Rev. 46 : 89-102, 2001.

22) Kato M, Chiba K, Hisaka A, Ishigami M, Kayama M, Mizuno N, Nagata Y, Takakuwa S, Tsukamoto Y, Ueda K, Kusuhara H, Ito K and Sugiyama Y : The intestinal first-pass metabolism of substrates of CYP3A4 and P-glycoprotein-quantitative analysis based on information from the literature. Drug Metab Pharmacokinet. 18 : 365-372, 2003.

23) Staatz CE, Goodman LK and Tett SE : Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors : Part II. Clin Pharmacokinet. 49 : 207-221, 2010.

24) Kivisto KT, Niemi M and Fromm MF : Functional interaction of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. Fundam Clin Pharmacol. 18 : 621-626, 2004.

25) Hashida T, Masuda S, Uemoto S, Saito H, Tanaka K and Inui K : Pharmacokinetic and prognostic significance of intestinal MDR1 expression in recipients of living-donor liver transplantation. Clin Pharmacol Ther. 69 : 308-316, 2001.

26) Hosohata K, Masuda S, Katsura T, Takada Y, Kaido T, Ogura Y, Oike F, Egawa H, Uemoto S and Inui K : Impact of intestinal CYP2C19 genotypes on the interaction between tacrolimus and omeprazole, but not lansoprazole, in adult living-donor liver transplant patients. Drug Metab Dispos. 37 : 821-826, 2009.

27) Masuda S, Goto M, Fukatsu S, Uesugi M, Ogura Y, Oike F, Kiuchi T, TakadaY, Tanaka K and Inui K : Intestinal MDR1/ABCB1 level at surgery as a risk factor of acute cellular rejection in living-donor liver transplant patients. Clin Pharmacol Ther. 79 : 90-102, 2006.

28) Masuda S, Uemoto S, Goto M, Fujimoto Y, Tanaka K and Inui K : Tacrolimus therapy according to mucosal MDR1 levels in small-bowel transplant recipients. Clin Pharmacol Ther. 75 : 352-361, 2004.

29）Hosohata K, Uesugi M, Hashi S, Hosokawa M, Inui KI, Matsubara K, Ogawa K, Fujimoto Y, Kaido T, Uemoto S and Masuda S : Association between CYP3A5 genotypes in graft liver and increase in tacrolimus biotransformation by steroid treatment in living-donor liver transplant patients. Drug Metab Pharmacokinet. 29 : 83-89, 2014.

30】 Uesugi M, Kikuchi M, Shinke H, Omura T, Yonezawa A, Matsubara K, Fujimoto Y, Okamoto S, Kaido T, Uemoto S and Masuda S : Impact of cytochrome P450 3A5 polymorphism in graft livers on the frequency of acute cellular rejection in living-donor liver transplantation. Pharmacogenet Genomics, in press : 2014.

31】 Masuda S and Inui K : An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. Pharmacol Ther. 112 : 184-198, 2006.

32）Fukudo M, Yano I, Masuda S, Goto M, Uesugi M, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Egawa H, Uemoto S and Inui K : Population pharmacokinetic and pharmacogenomic analysis of tacrolimus in pediatric living-donor liver transplant recipients. Clin Pharmacol Ther. 80 : 331-345, 2006.

33）Fukudo M, Yano I, Yoshimura A, Masuda S, Uesugi M, Hosohata K, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Uemoto S and Inui K : Impact of MDR1 and CYP3A5 on the oral clearance of tacrolimus and tacrolimus-related renal dysfunction in adult living-donor liver transplant patients. Pharmacogenet Genomics. 18 : 413-423, 2008.

34】 Bonventre JV, Vaidya VS, Schmouder R, Feig P and Dieterle F : Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. Nat Biotechnol. 28 : 436-440, 2010.

35）Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Collings FB, Ramirez V, Troth S, Muniappa N, Thudium D, Gerhold D, Holder DJ, Bobadilla NA, Marrer E, Perentes E, Cordier A, Vonderscher J, Maurer G, Goering PL, Sistare FD and Bonventre JV : Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. Nat Biotechnol. 28 : 478-485, 2010.

36）Nishihara K, Masuda S, Nakagawa S, Yonezawa A, Ichimura T, Bonventre JV and Inui K : Impact of Cyclin B2 and Cell division cycle 2 on tubular hyperplasia in progressive chronic renal failure rats. Am J Physiol Renal Physiol. 298 : F923-934, 2010.

37】 Nishihara K, Masuda S, Shinke H, Ozawa A, Ichimura T, Yonezawa A, Nakagawa S, Inui K, Bonventre JV and Matsubara K : Urinary chemokine（C-C motif）ligand 2（monocyte chemotactic protein-1）as a tubular injury marker for early detection of cisplatin-induced nephrotoxicity. Biochem Pharmacol. 85 : 570-582, 2013.

38】 Nakagawa S, Masuda S, Nishihara K and Inui K : mTOR inhibitor everolimus ameliorates progressive tubular dysfunction in chronic renal failure rats. Biochem Pharmacol. 79 : 67-76, 2010.

39）Nakagawa S, Nishihara K, Inui K and Masuda S : Involvement of autophagy in the pharmacological effects of the mTOR inhibitor everolimus in acute kidney injury. Eur J Pharmacol. 696 : 143-154, 2012.

40）Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P and Halloran PF : Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med. 357 : 2562-2575, 2007.

41）Liu M, Zhang W, Gu M, Yin C, Zhang WY, Lv Q and Xu D : Protective effects of sirolimus by attenuating connective tissue growth factor expression in human chronic allograft nephropathy. Transplant Proc. 39 : 1410-1415, 2007.

（参考文献のうち，数字がゴシック体で表示されているものについては，著者により重要なものと指定された分です.）

プロフィール

増田　智先（ますだ　さとひろ）
九州大学病院教授・薬剤部長．博士（薬学）

◆略歴：1969 年大阪市に生る．1992 年京都大学薬学部卒業．1998 年同大学院薬学研究科博士後期課程修了．1998 年 4 月京都大学医学部附属病院薬剤部助手．2005 年 1 月同講師．2007 年米国ハーバード大学医学部／ Brigham & Women's Hospital 腎臓部門 Visiting Professor（6～11 月）．2013 年 4 月京都大学医学部附属病院薬剤部准教授・副薬剤部長．2013 年 9 月より現職．

◆研究テーマと抱負：薬物をはじめ生体異物の解毒メカニズムとその制御機構に着目しながら，実臨床で沸き上がる問題点に臨床医と一緒に対処するという姿勢を続けて行きたいと思います．

◆趣味　サッカー，ドライブ，演芸鑑賞　など．