

## 臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテーラーメイド免疫抑制療法の確立に関する研究

所 属 京都大学医学部附属病院 薬剤部

研究者 乾 賢一

臓器移植後のカルシニューリン阻害薬を中心とした免疫抑制療法の個別化を目的として、小腸及び肝組織を用いた遺伝子発現解析並びに遺伝子多型解析を実施し、得られた遺伝子情報を利用した投薬設計の構築を行うと共に、薬物動態変動機序の解明を目指した。

### 分担研究者

- (1) 京都大学医学部附属病院移植外科  
田中紘一
- (2) 国立成育医療センター薬剤治療研究部  
田上昭人
- (3) 藤沢薬品工業（株）創薬推進研究所  
加賀山彰

### A. 研究目的

胆道閉鎖症など16歳未満の先天性疾患に限り保険適応であった生体肝移植治療は、平成16年1月からは16歳以上のウイルス性肝硬変に対しても保険適応となることが決定され、末期肝不全の根治的治療戦略として益々その需要が高まることが想定される。術後の免疫抑制療法は必須の薬物治療と位置づけられているが、過剰な免疫抑制は中枢毒性、腎毒性、高カリウム血症、高血糖及び骨粗鬆症などカルシニューリン阻害薬やステロイド剤に代表される免疫抑制剤の副作用発現が顕著になり、重篤な感染症の合併にも繋がる危

険性が高い。一方、過少免疫抑制ではいうまでもなく移植肝に対する拒絶反応とそれに伴う肝機能低下が認められ、移植肝の脱落を引き起こす。これまで、有用な分子生物学的マーカーの不足から、術後の免疫抑制療法はカルシニューリン阻害薬の血中濃度モニタリング（TDM）と臨床情報に基づく調節を日々強いられてきた。

京都大学における生体部分肝移植治療は、平成16年末で累積1,070症例を数える。主任研究者はこれまで全ての症例に対し、免疫抑制剤の血中濃度モニタリングを中心とする術後管理の個別対応を行ってきた。また、平成13～15年度の創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業に参加することによって、移植術時の小腸P-糖タンパク質（Pgp、薬物トランスポータ）の発現レベルはFK506（タクロリムス）初期投与量設定に対し重要な薬物動態予測因子であること、移植肝CYP3A4（薬物代謝酵素）の発現レベル及び

CYP3A5\*3 遺伝子多型は、術後一定期間後のタクロリムス体内動態特性の個人差を説明するための分子生物学的指標となり得ることを見出した。本研究では、生体肝移植術時に採取される移植肝生検組織や小腸粘膜組織、さらに術後の末梢血白血球を用いた系統的な解析を実施し、タクロリムスの新しい作用機序解明とカルシニューリン阻害剤を中心とした適切な免疫抑制剤の選択法、個別化有効治療域設定法と個別化投与設計法の統合・確立を到達目標とした。計画初年度である平成 16 年度では、1) 生体肝移植手術時の胆管再建の際に切除される小腸組織片、移植肝組織片を用い、患者個々の小腸・肝臓 P-糖蛋白質及び CYP3A4 発現量を定量的に解析し、得られた結果とタクロリムス体内動態との比較解析を行った。特に、拒絶反応との関連について精査した。2) 小腸 CYP3A5 mRNA の発現レベルを定量数値化し、\*3 多型との関連について調べた。3) 術後の末梢血白血球画分を抽出し、タクロリムスの薬理効果の指標として、カルシニューリン脱リン酸化活性を調べ、臨床情報との対応を精査した。さらに、4) 脳血管内皮細胞特異的プロモーターの同定とそれを利用した脳のみ P-糖タンパク質が発現する遺伝子導入マウス作成のための遺伝子コンストラクト作成と 5) 臨床検体を用いたタクロリムス代謝物プロファイル作成と遺伝子多型の影響について検討を行った。

## B. 研究方法

### (1) 対象被検者とインフォームド・コンセ

ント

解析対象としては、京都大学において生体肝移植術の実施に同意した患者とした。また、被検者が 15 歳未満の小児の場合においては、本人の意思に加え両親等適切な代諾者による同意を得ることとした。また、本研究内容についての説明は、入院前に行われる移植治療そのものの説明に引き続いて約 1 時間かけて行われること、説明直後の署名捺印を求めず移植術当日朝に研究への協力意思の有無を説明医師に書面にて伝えること、署名捺印された同意書は京都大学医学部附属病院移植コーディネーター室に施錠の上厳重に保管されること、個人情報識別管理者は連結可能匿名化の上で本研究担当者に検体を受け渡すこと等を遵守した。なお、平成 16 年度では小腸検体 55 例、肝生検 75 例及び血液検体 15 例の採取と使用に同意を得ることができた。

### (2) 倫理面への配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言（1975 年、東京総会で修正）を尊重し計画されたものであり、対象患者個人のプライバシーをはじめとする人権擁護の優先を念頭に実施した。

なお、本研究計画の実施にあたり、血液及びヒト組織の一部を用いた免疫抑制剤の体内動態関連遺伝子並びに薬効発現関連遺伝子の発現変動と遺伝子多型解析は、平成 13 年 6 月 12 日に「免疫抑制剤の体内動態と薬効発現に関わる遺伝子群の探索に関する臨床研究」という題目で京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会より承認書が交付されており、上記趣旨を逸脱することなくヒト組織の採取と使用を実施した。

### (3) ヒト小腸組織、肝組織の採取と粗膜画 分および total RNA 画分の抽出

生体肝移植手術における胆管再建の際に切除される小腸組織、及び移植肝の病理学的検査を目的に採取される生検（ゼロバイプシー）の一部を凍結した。凍結肝組織は、小腸組織と同様の手順によって溶解し、total RNA 画分の抽出を行った。さらに、肝ホモジネートの余剰分から、ゲノム DNA の抽出も行った。なお、total RNA の抽出は、ロシュ社 MagNAPure LC RNA II キットを、ゲノム DNA はロシュ社 MagNAPure LC DNA I キットを用いて行った。

### (4) ヒト小腸組織に発現する P-糖タンパク質および CYP3A4 の定量

P-糖蛋白質をコードする MDR1 mRNA および CYP3A4 mRNA を同時定量した。遺伝子配列上極めて類似している CYP3A アイソフォーム（CYP3A4、5、7 及び 43）を分離評価可能なリアルタイム PCR 法を中心とした測定系によって実施した。

### (5) 末梢血リンパ球を用いたタクロリムスの薬効解析

脱リン酸化酵素カルシニューリンの基質として知られる RII ペプチドを合成し、<sup>32</sup>P 標識した後に、薬効測定に供した。余剰血液から末梢血単核球（PBMC）を分離した後に、<sup>32</sup>P 標識 RII ペプチドとカルシウム・キレート剤である EGTA の存在、非存在下でインキュベーションを行った。カルシニューリン脱リン酸化活性は、カルシウムイオン依存性の <sup>32</sup>P 遊離速度として EGTA 有無の差をとることによって評価した。

### (6) 脳特異的に発現する Slco1c1 と ICAp69 の 5'末端 DNA の獲得と遺伝子導入マウス作成のためのコンストラクト作成

脳血管内皮細胞特異的に発現するトランスポータ Slco1c1 をプローブ遺伝子として設定し、その 5'プロモーター配列のクローニングは、マウス脳由来 total RNA より、RT-PCR 法によって単離した。さらに、塩基配列を解読の後に、マウスゲノムライブラリー（ICAp69）より、プラークハイブリダイゼーション法によって、本塩基配列を含むゲノムクローンの単離を行った。得られたゲノムクローンの部分塩基配列を解読し、Slco1c1 プロモーター配列（開始コドンから 1000bp、2000bp、3000bp 上流）の特定を行った。最終的に、本プロモーター配列の下流にヒト MDR1 配列の融合を行うことで、遺伝子導入マウス作成用のコンストラクトとした。

### (7) ヒト血液検体の前処理とタクロリムス及びその代謝物の測定

ヒト検体の前処理については、京都大学医学部附属病院内において内部標準物質を添加後、有機溶媒によって抽出し、加温真空装置による乾固の後、藤沢薬品工業（株）創薬推進研究所へ送付することとした。なお、試料については、インフォームド・コンセント取得機関である京都大学医学部附属病院において匿名化することとした。

前処理サンプルを、API3000System（Applied Biosystem 社）を用いて定量分析した。定量限界はそれぞれ試料中濃度として 0.5 ng/mL であった。

### C. 研究成果

生体肝移植患者の小腸組織における P-糖蛋白質及び CYP3A4 の定量とタクロリムス体内動態との比較解析：術直後のタクロリムス血中濃度推移は、その後の拒絶反応発現と密接に関連することが明らかとなった。特に集中治療室 (ICU) において管理される術後 3 ないし 4 日目までのタクロリムス血中濃度の平均で患者群を分類したところ、平均トラフ濃度が 9ng/mL を超える群 (n=37) では、術後 10 日目までに拒絶反応を発症した症例がわずか 3 例であったのに対し、9ng/mL 未満の群 (n=120) では 35 例の患者が術後 10 日目までに拒絶反応を発現した ( $\chi^2$  検定による P 値 0.0089)。さらに、術時の小腸 MDR1 mRNA レベルの中央値で患者群を 2 群に分けたところ、High MDR1 群では Low MDR1 群の約 2 倍の頻度で拒絶反応を発症すること ( $\chi^2$  検定による P 値 0.0248、オッズ比 2.7 (95%信頼区間 1.12~6.61))、術直後のタクロリムス用量が高いことが判明し、術時の小腸 MDR1 レベルに応じた積極的な用量の増量が有効であることが推察された。従って、拒絶反応防御という面からも小腸 MDR1 レベルを参考にした初期投与量設定が、術直後の急性拒絶反応発現の予防に貢献できることが示唆された。一方、生体部分肝移植の特徴である、移植肝重量の個人差にも影響を受けることが示唆された。従って、術時の小腸 MDR1 発現レベルに加え、術前の画像検査で得られる予想移植肝重量も考え合わせることで、より精度の高い初期投与量設定に役立つことが期待される。

遺伝子多型解析：本年度では、小腸にも発現する CYP3A5 のタクロリムス血中濃度推移に対する影響についても調べた。小腸 CYP3A5 の mRNA レベルは、肝臓ほど高くないものの、MDR1 よりも高い発現プロファイルを示すこと、肝臓と同様に\*3 多型 (スプライシング異常) の影響を受けることが明確となった。アレル頻度について、これまで蓄積してきた移植肝におけるデータとの比較を行ったところ、有意な差は認められないことから、肝移植患者の病態との関連については否定された。

次に、術後のタクロリムス血中濃度推移に対する CYP3A5 SNP の影響について調べた結果、CYP3A5 発現群 (CYP3A5\*1/\*1 または\*1/\*3) は、CYP3A5 欠損群 (\*3/\*3) と比較して高用量のタクロリムスが投与されていることが認められた。さらに、移植肝の CYP3A5 SNP との組み合わせを考慮した結果、移植肝及び患者小腸何れにも CYP3A5\*1 が検出された患者群では、移植肝及び患者小腸の両方に CYP3A5 が欠損する群 (\*3/\*3) と比較して、術後 35 日間を通してタクロリムスの用量が高いこと、術後経過に従った用量漸増の傾きの高いことが判明し、術前検査におけるドナー及び患者の CYP3A5 SNP 解析は、肝移植後のタクロリムス投与設計に有効であることが示唆された。

末梢血検体を用いた解析：<sup>32</sup>P 標識 RII ペプチドを用いたタクロリムスの薬効を定量的に評価することを目指し、先ずラットを用いて本定量系の評価を行った。その結果、タクロリムス、シクロスポリンの何れにおいても概

ね血中濃度に対応したカルシニューリン脱リン酸化活性の抑制効果が検出された。一方、反時計回りの履歴特性、すなわち血中濃度が下がった後にもカルシニューリン阻害効果の残存が認められ、循環血中から薬効発現部位への移行速度及び薬効発現までのタイムラグが想定された。さらに、臨床検体を用いて同様の解析を行ったところ、タクロリムスによるヒト PBMC におけるカルシニューリン脱リン酸化活性抑制の EC50 値（最大効果の 50% を引き出すための血中濃度）は約 26ng/mL であった。一方、シクロスポリンの EC50 値は約 200ng/mL であった。さらに、シクロスポリン服用患者では、血中濃度が 600~700ng/mL でほぼ完全にカルシニューリン活性が押さえられることが判明した。すなわち、肝移植患者においては、シクロスポリンの血中濃度を 1,000ng/mL 以上に上げてさらなる効果を期待できないことが示唆され、有効血中濃度の上限を決定する際の重要なデータを提供することができた。一方、タクロリムス服用患者では、シクロスポリンほどカルシニューリン活性に変動幅がないこと、最大抑制効果も 60%程度であった。

脳特異的プロモーターの単離：脳特異的 MDR1 発現ベクター作製のため、Slco1c1 および ICAP69 遺伝子のプロモーター領域のクローニングを行った。

ヒト血液検体におけるタクロリムス及びその代謝物プロファイル：1500 を超える検体を用いて、全血中未変化体タクロリムス並びに代謝物 M-I~M-III の LC/MS/MS による定量を行った。その結果、M-I、M-II、M-III

が検出された患者は 72 例中それぞれ、56、48、55 例であり、代謝物プロファイルに個人差が存在することが明らかとなった。一方、患者間における主代謝物は様々であること、それぞれの代謝物量は未変化体タクロリムス濃度に相関しないことが認められたが、全症例の代謝物血中濃度を比較したところ、M-II が最も高値を示し、ついで M-III、M-I の順であった。また一部の症例において、全血中 M-I/未変化体濃度比が顕著に高値を示すことが示唆された

遺伝子解析の同意が得られた症例において CYP3A5 遺伝子多型解析を行い、CYP3A5 を発現している \*1 を有している群と、CYP3A5 欠損型である \*3 をホモで有する群に分けたところ、CYP3A5 欠損群において M-I が高濃度に存在していることが明らかとなった。また、全血中未変化体及び M-III 濃度の相関について調べたところ、CYP3A5 を欠損するグループにおいて M-III 濃度が高値を示すのに対し、M-II については CYP3A5 が発現するグループにおいて高値を示すことが示唆された。

#### D. 考察

術時検体を用いた遺伝子解析：肝臓移植時に切除される小腸組織及び術時肝生検の一部を用いた遺伝子発現解析の結果から、小腸 MDR1 mRNA レベルはタクロリムスの初期投与量を設定する際の有用な分子情報であるだけでなく、術直後の拒絶反応防御のための重要なバイオマーカーとなりうることが示唆された。また、移植肝重量/体重比に肝

CYP3A4 mRNA レベルを乗じて得られる仮想移植代謝酵素量というパラメーターは、術後の経日的なタクロリムスクリアランスの回復（肝薬物代謝能の再生）の予測因子となり得ることが、本年度新たに得られた症例を解析することによって明確になった。さらに、移植肝 CYP3A5 SNP 解析に加えて、レシピエントの CYP3A5 多型を考慮に入れることによって、小腸や肝臓の CYP3A5 発現がタクロリムスのバイオアベイラビリティに少なくとも一部影響を及ぼすことが示された。これらの結果は、ヒト組織を用いることによって定量的に明らかにできた成果であり、今後の個別化タクロリムス投与設計に役立つ情報を提供するものとする。

末梢血検体を用いた解析：タクロリムスは、従来シクロスポリンと同様に、末梢血リンパ球中のイムノフィリン FK506 binding protein 12 (FKBP1A)と結合し、脱リン酸化酵素カルシニューリンの活性を阻害することによって、NFAT の活性化を抑制すると考えられてきた。本研究では、タクロリムスの血中濃度測定用に採取された血液の余剰分を用いて、カルシニューリンの活性定量系を確立した。さらに、術中検体をコントロールとして位置づけ、術後の活性をモニターすることによって、タクロリムスの血中濃度推移と薬効との比較解析を実施した。その結果、タクロリムスによるカルシニューリン活性の抑制効果は、患者間において大きなばらつきがあること、臨床濃度域においてはカルシニューリン活性を完全に阻害し得ないことが判明した。一方、別のカルシニューリン阻害薬であ

るシクロスポリンについては、その血中濃度と薬効の良好な対応関係が得られた。従って、タクロリムスは、これらの結果を考え合わせることによって、タクロリムスがカルシニューリン阻害活性に加え、別の未知の作用機序も併せ持ち、total として免疫抑制効果を発揮することが強く示唆された。

近年、シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（ネオーラル）が発売されて以来、シクロスポリンの血中濃度モニタリングは、従来のトラフ値（C0）ではなく服用 2 時間後の値（C2）を参考にすることがより個別化に有効であるという考えが、心臓移植や腎臓移植の領域で示されてきている。シクロスポリンの主要消失部位である肝臓を移植片として用いる肝移植治療の分野では、C2 モニタリングの位置づけが不明確であった。京都大学において肝移植治療を受け、術後管理の中心をシクロスポリンとされた患者 10 例において、シクロスポリンの薬物動態・薬効解析を進めた。その結果、シクロスポリンの免疫抑制効果とされるカルシニューリン活性の最大抑制効果は、C2 値と良好に対応すること（逆相関）、一方、腎機能障害など副作用発現との関連は C2 値よりも C0 値と対応することが判明した。従って、拒絶反応抑制の指標として C2 値の有用性が示されたが、副作用予防の指標とした C0 モニタリングは欠かせないことが示唆された。さらに、他の臓器移植領域では C2 値を 1,000ng/mL 前後に調節するように推奨されているが、生体部分肝移植治療を受けた患者群では、C2 値が 600～700ng/mL あればほぼ完全にカルシニュー

ーリン活性を抑制することが明確になった。これらの結果は、肝移植領域におけるシクロスポリン C2 値の目標レベルを比較的低位に設定すべきであることを示している。これらの成果は、タクロリムスからシクロスポリンに主たる免疫抑制剤を変更せざるを得ない症例や、原発性胆汁性肝硬変などシクロスポリンを使用することによって原疾患の再発頻度が有意に低い症例に対して、ネオールを使用する際の有用な臨床情報を提供するものとする。今後、血中濃度測定にかかる費用など経済的な側面も踏まえて、肝移植後のシクロスポリン血中濃度モニタリング法の確立を目指す。

脳特異的プロモーターの単離：今回獲得したプロモーター領域を pEGFP-N1 をベクターとして、脳特異的発現コンストラクトを作成することが今後の目標である。脳特異的発現コンストラクト作成後は、脳とそれ以外の細胞に遺伝子導入し、GFP の発現を確認することにより、脳特異的発現プロモーター領域の存在を確認することが必要である。その後、脳特異的発現プロモーター領域下流の GFP 領域を除去し、MDR1 と入れ替えることで、脳特異的発現 MDR1 コンストラクトを作成する予定である。脳特異的 MDR1 の発現の確認は、脳とそれ以外の細胞に遺伝子導入し、MDR1 抗体を用い、確認する。本コンストラクトは、MDR1 ノックアウトマウスへの導入により、MDR1 を脳特異的に発現する遺伝子変異マウスの作成に用いられる予定である。

タクロリムス代謝物プロファイル作成：本研究では、約 1500 測定点の解析規模として血

中におけるタクロリムス代謝物のプロファイルリングを行ったところ、患者間での大きな差違が見出された。また、MEIA 法で得られた血中濃度と LC/MS/MS での結果が対応しない症例も見出され、臨床において使用されている測定キットが、代謝物 M-II 及び M-III も検出するためではないかと考えられた。全測定点における M-II 及び M-III の検出率はそれぞれ 30 及び 49%であるが、M-II は M-III に比して血中濃度が高い傾向を示した。

タクロリムス代謝物プロファイルに及ぼす CYP3A5 遺伝子多型の影響を検討したところ、CYP3A5 発現群において M-I 及び M-III 濃度が CYP3A5 欠損群に比して低値を示すこと、また M-II 濃度は CYP3A5 発現群において高値を示すことが明らかとなった。CYP3A5 発現、欠損両群においても CYP3A4 は発現していることから M-I 及び M-III は CYP3A4 によって代謝、生成されるものの、CYP3A5 発現群では代謝物である M-I が CYP3A5 によって二次的に代謝され、全血中では低濃度でしか存在しない可能性が考えられた。

## E. 結論

平成 16 年度では肝臓移植時に得られるヒト組織を用いた遺伝子情報の術後管理への有用性について、様々な面から明確にすることができた。さらに、遺伝子多型情報の有用性、PBMC を用いた薬効測定によるタクロリムスとシクロスポリンの臨床症例における両薬剤の相違を明らかにすることができた。さらに、タクロリムスの代謝物プロファイルには大き

な個人差が存在すること、少なくとも一部 CYP3A5 SNP が影響を及ぼすことも観察できた。掃除に進めた遺伝子改変動物作成のためのプロモーター遺伝子の単離と遺伝子コンストラクト作成を終えた。

## F. 成果発表

### 1. 論文発表

- 1) Omae, T., Goto, M., Shimomura, M., Masuda, S., K., I., Okuda, M., and Inui, K., Transient up-regulation of P-glycoprotein reduces tacrolimus absorption after ischemia-reperfusion injury in rat ileum. *Biochem Pharmacol* 69 (4) 560-567 (2005)
- 2) Fukudo, M., Yano, I., Masuda, S., Okuda, M., and Inui, K., Distinct inhibitory effects of tacrolimus and cyclosporin A on calcineurin phosphatase activity. *J Pharmacol Exp Ther* 312 (2) 816-825 (2005)
- 3) 増田智先, 乾 賢一, カルシニューリン阻害薬の処方(DI室, Q&A). *治療学* 38 (10) 1166-1167 (2004)
- 4) 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 (7) 471-478 (2004)
- 5) Masuda, S., Uemoto, S., Goto, M., Fujimoto, Y., Tanaka, K., and Inui, K., Tacrolimus therapy according to mucosal MDR1 levels in recipients of small bowel transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 75 (4) 352-361 (2004)
- 6) 矢野育子, 福土将秀, 増田智先, 深津祥央, 奥田真弘, 小倉靖弘, 高田泰次, 田中 紘一, 乾 賢一: カルシニューリン阻害剤の薬効測定に基づく個別化投与設計, *今日の移植* 17(6): 801-803 (2004)
- 7) Tanoue A, Ito S, Oshikawa S, Kitagawa Y, Koshimizu T, Mori T, Tsujimoto G. The Vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J. Clin Invest.* 2004; 113: 302-309.
- 8) Chu CP, Kunitake T, Kato K, Watanabe S, Qiu de L, Tanoue A, Kannan H. The alpha 1D-adrenergic receptor modulates cardiovascular and drinking responses to central salt loading in mice. *Neurosci Lett.* 2004; 356: 33-36.
- 9) Egashira N, Tanoue A, Higashihara F, Mishima K, Takano Y, Tsujimoto G, Iwasaki K, Fujiwara M. V1a receptor knockout mice exhibit impairment of spatial memory in an eight-arm radial maze. *Neurosci Lett.* 2004; 356: 195-198.
- 10) Oshikawa S, Tanoue A, Koshimizu T, Kitagawa Y, Tsujimoto G. Vasopressin stimulates insulin release from islet



- cells through V1b receptors: A combined pharmacological/knockout approach. *Mol Pharmacol.* 2004; 65: 623-629.
- 11) Mishima K, Tanoue A, Tsuda M, Hasebe N, Egashira N, Takano Y, Kamiya H, Tsujimoto G, Iwasaki K, Fujiwara M. Characteristic of behavioral abnormalities in alpha 1D adrenoceptors deficient mice. *Behav. Brain. Res* 2004; 152:365-373.
- 12) Zhang H, Thomas SA, Cotecchia S, Tanoue A, Tsujimoto G, Faber JE. Gene deletion of dopamine b-hydroxylase and alpha1-adrenoceptors demonstrates involvement of catecholamines in vascular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H2106-H2114.
- 13) Koshimizu T, Tsujimoto G, Hirasawa A, Kitagawa Y, Tanoue A. Carvedilol Selectively Inhibits Oscillatory Intracellular Calcium Changes Evoked by Human alpha1D- and alpha1B-Adrenergic Receptors. *Cardiovascular Research* 2004; 63:662-72.
- 14) Deighan C, Naghadeh MM, Daly CJ, Tanoue A, Tsujimoto G and McGrath JC. Subtyping alpha1-adrenoceptors: A combined pharmacological/knockout approach in rat and mouse carotid arteries. alpha1-Adrenoceptors in rat and mouse carotid artery. *Br. J. Pharmacology.* In press (2005)
- 15) Hosoda C, Tanoue A, Nasa Y, Koshimizu T, Oikawa R, Tomabechi T, Fukuda S, Shinoura H, Oshikawa S, Takeo S, Kitamura T, Cotecchia S, Tsujimoto G. Two alpha1-adrenergic receptor subtypes regulating the vasopressor response have differential roles in blood pressure regulation. *Mol. Pharmacol.* In press (2005)

## 2. 学会発表

### 1) 国際学会

- (1) M Fukudo, I Yano, S Fukatsu, S Masuda, M Okuda, Y Takada, K Tanaka, K Inui: Population pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric patients receiving living-donor liver transplantation, *Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004)*, May 30-June 3, Kyoto, Japan
- (2) K Inui: Integration of clinical and genetic information for tacrolimus therapy in liver transplant patients, *Workshop "Therapeutic Drug Monitoring/Clinical Toxicology/Immunosuppressant Drugs"*, *CPT2004*, August 1-6, Brisbane, Australia
- (3) Fukudo M, Masuda S, Yano I, Fukatsu S, Okuda M, Takada Y, Tanaka K, Inui K :

Pharmacodynamic analysis of tacrolimus and cyclosporine in living-donor liver transplant patients, *CPT2004*, August 1-6, Brisbane, Australia

- (4) Masuda S, Uemoto S, Goto M, Fujimoto Y, Tanaka K, Inui K: Application of mucosal MDR1 level for tacrolimus therapy in small bowel transplant patients, *CPT2004*, August 1-6, Brisbane, Australia

## 2) 国内学会

- (1) 矢野育子、福土将秀、増田智先、深津祥央、奥田真弘、小倉靖弘、高田泰次、田中紘一、乾 賢一：カルシニューリン阻害剤の薬効測定に基づく個別化投与設計、*Ciclosporin Pharmaco-Clinical Forum (CPCF) 2004*, 7月24日、名古屋
- (2) 下村昌寛、増田智先、深津祥央、奥田真弘、小倉靖弘、高田泰次、田中紘一、河村章生、田端健司、加賀山彰、乾 賢一：生体部分肝移植症例におけるタクロリムスとその主代謝物の血中及び胆汁中濃度推移、第8回臨床薬理学会、9月17-18日、静岡
- (3) Simomura M, Masuda S, Hayano E, Habu Y, Okuda M, Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, Tanaka K,

Inui K : Sirolimus therapeutic drug monitoring concerning CYP3A5 genotype in pancreatic islet transplant recipients: the first two cases in Japan、第19回日本薬物動態学会、11月17-19日、金沢

- (4) 乾 賢一：臓器移植患者におけるテーラーメイド免疫抑制療法、第7回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ「次世代創薬におけるターゲットディスカバリー」、12月13-14日、神奈川県葉山町

## G. 知的所有権の取得状況

- 1) 特許取得           なし  
2) 実用新案登録   なし  
3) その他            なし