

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（Ⅱ）

平成18年度

政策創薬総合研究

重点研究報告書（Ⅱ）

目 次

KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法 (DLI) の実用化	藤原成悦 ……	589
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆宇 ……	636
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 ……	656
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 ……	671
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 ……	680
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 ……	691
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 ……	707
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 ……	720
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 ……	728
KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 ……	740
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 ……	761
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 ……	772
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 ……	783
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 ……	795
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 ……	814
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 ……	826
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 ……	836
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 ……	839
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 ……	919
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 ……	939
KH71063	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ラーメイド免疫抑制療法の確立に関する研究	乾 賢一 ……	951
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 ……	966

KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 979
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間 正充 …… 1000
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森 静志 …… 1021
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾 和人 …… 1042
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野 泰雄 …… 1054
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田 康文 …… 1070
KHB1201	タンパクリン酸化酵素SIKの糖・脂質代謝における役割と創薬標的評価系の開発	竹森 洋 …… 1080
KHB1202	家族性黄斑変性カニクイザルを用いた加齢黄斑変性の新規治療及び予防薬の開発	寺尾 恵治 …… 1086
KHC1203	弱毒性ウイルスワクチンの品質向上、生産性向上に関する研究	大隈 邦夫 …… 1090
KHC1204	チオレドキシニンなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発	井上 達 …… 1096
KHC2206	腹膜癒着予防剤の開発と応用	土肥多恵子 …… 1106
KHD1205	ヒト乾燥羊膜の機能再生医療材料への実用化に関する研究	阿久津英憲 …… 1111
KHD2207	ヒト由来細胞・組織バンクの活用拡大のためのシステム構築と研究資源の高度化に関する研究	後藤 雄一 …… 1115

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肝胆膵・移植外科 上本伸二
- (2) 国立成育医療センター薬剤治療研究部 田上昭人
- (3) アステラス製薬(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18年末で累積1,234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別法、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。計画第3年度である平成18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、得られた結果とこれまで蓄積してきたデータを基にタクロリムス初期用量設定を試みた。2) 術後にタクロリムスと併用される薬物との相互作用発現における遺伝子多型の影響について検討を加えた3) さらに、抗リン酸化ペプチド抗体を用いた迅速且つ高感度なnon-RIカルシニューリン活性評価法の確立を目指した。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だけに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、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臨床症状の比較並びに新たにmTOR阻害薬シロリムスのモニタリングを行った。

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設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18年度では小腸検体60例、肝生検65例及び血液検体60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を試料として用いた。切除後、直ちに液体窒素中で凍結した。粘膜部分を剥離した後に粗膜画分、total RNA 画分及びゲノム DNA を同時抽出した。移植肝の病理学的検査を目的に採取される生検（ゼロバイオプシー）の一部を凍結した。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 CYP3A サブファミリーの定量とタクロリムス初期用量の設定

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 法によって定量した。また、末梢血検体においては、ステロイド薬の受容体である NR3C1 (グルココルチコイド受容体) の mRNA も定量した。

術直後のタクロリムス初期用量の設定は、既に報告した小腸 MDR1 mRNA とタクロリムス C/D 比の回帰式を利用し (発表論文 4)、移植術翌日夕の第 1 回目投与前 (15:00 まで) に担当医に報告することとした。なお、手術終了が深夜に及ぶ等、データ解析が間に合わない症例は除外した。

(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、³²P 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、³²P 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 ³²P 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ヒト MDR1 遺伝子導入マウス作成

MDR1 欠損マウスに脳特異的 MDR1 発現マウスを作成するために脳特異的 MDR1 発現プラスミドの作成を行い、MDR1 欠損マウス由来受精卵に遺伝子導入し、トランスジェニックマウスの作成を行った。

(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、アステラス製薬株式会社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。また、本方法を応用してシロリムス測定系の運用を行なった。

C. 研究成果

生体肝移植患者の小腸組織における MDR1

mRNA の発現量に基づくタクロリムスの初期用量設定：我々はこれまで、術時小腸 MDR1 mRNA レベルは、タクロリムス初期用量設定のための有用なバイオマーカーであること、さらに、術時の移植肝/患者体重比 (GRWR) が初期用量の指標となることを提唱してきた。本年度においては、特に術直後、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について 7ng/mL を目標に初期用量の設定を行った。その結果、ほとんどの症例において術後 3 日目の血中濃度が 10ng/mL 以上にコントロールされていること、術直後 3 日間の平均血中濃度も 7ng/mL 以上に維持されていることが明確になった。さらに、術後 2 週間における急性拒絶反応発現の著明な低下という成績を得ることができた。すなわち、術時小腸の検体を用いた研究開始当時 (1998 年 11 月) から 2004 年 12 月末までの 164 例においては、肝移植後 10 日間における無症状 90 例 (55%)、急性拒絶反応発現 42 例 (26%)、他の合併症 32 例 (19%) であった。一方、術時の小腸 MDR1 mRNA レベルの定量とそれに基づく初期用量の設定・推奨を進めた 99 例 (2005 年 3 月～2007 年 3 月) においては、無症状 76 例 (77%)、急性拒絶反応発現 8 例 (8%)、他の合併症 15 例 (15%) であった。従って、肝移植術時の小腸 MDR1 mRNA 発現量と移植肝重量/患者体重比を参考にしたタクロリムスの初期用量設定法の実施によって、急性拒絶反応発現のリスクが従来の 30%にまで低下することを実証することができた (Fig.1)。

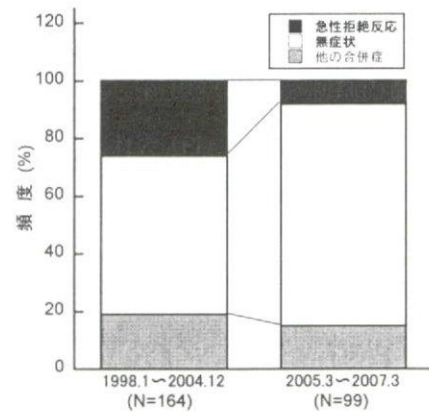


Fig. 1. 術時の小腸MDR1 mRNA発現量に基づくタクロリムスの初期用量設定を実施する以前(1998.11~2004.12)と以降(2005.3~2007.3)直近との術直後10日間における急性拒絶反応発現(%)の比較。

薬物相互作用に及ぼす遺伝子多型の影響：生

体肝移植術は、10 時間を超える大手術であり、過去 surgical stress による胃粘膜障害が問題となっていた。近年、プロトンポンプ阻害薬の使用により、術後の ICU 管理における咯血などの合併症が回避されることが明らかとなり、ほとんどの成人症例においてプロトンポンプ阻害薬が使用されている。一方、オメプラゾールやランソプラゾールは肝 CYP2C19 に加えて一部 CYP3A4 によっても代謝されることが知られており、肝臓移植を受けた患者においては、免疫抑制剤との相互作用が問題となる。本年度では、ランソプラゾール併用によるタクロリムスの血中濃度上昇が疑われた症例を経験した。

【症例報告】51 歳男性、34 歳時からの B 型肝炎・肝硬変を原因とした末期肝不全に対し、妻をドナーとした生体部分肝移植術を施行。術後タクロリムスとステロイド薬を中心にコントロールされていた。また、術直後よりプロトンポンプ阻害薬オメプラゾールが静脈内投与で開始され、6 病日目よりランソプラゾ

ール (30mg/day) の経口投与へと変更となった。術後のタクロリムス血中濃度の目標域を漸減する目的で用量を減量したが、血中濃度が下がらないという事象が認められた (Fig.2)。

本症例について、遺伝子多型解析を行った結果、移植肝、患者自身ともに CYP2C19 が機能欠損型であること、CYP3A5 も欠損型であることが判明した。従って、生体肝移植患者においても、CYP3A4 を介したタクロリムスとプロトンポンプ阻害薬の相互作用が初めて見出された。

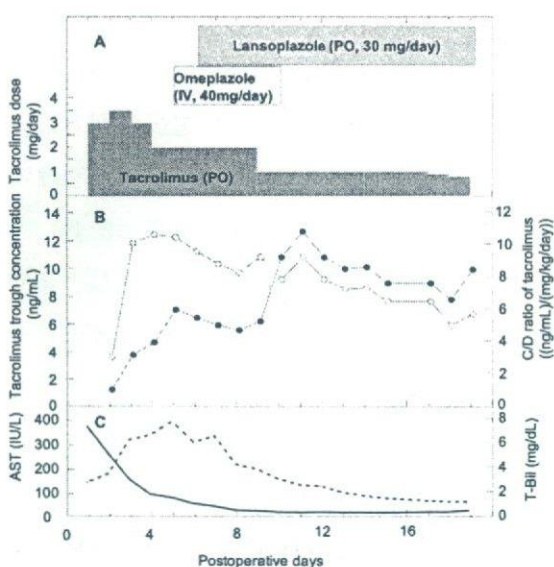


Fig. 2. タクロリムスとランソプラゾールの相互作用が疑われた症例の臨床経過。(A) タクロリムス、ランソプラゾールの経口 (PO) 用量とオメプラゾールの静注 (IV) 用量。(B) タクロリムス血中濃度推移 (○) と血中濃度/投与量 (C/D) 比 (●)。(C) 肝機能マーカー AST (実線) と T-Bil (虚線) の推移。

本症例の経験を契機に過去にさかのぼり、CYP2C19 及び CYP3A5 の遺伝子型について成人症例 (術後プロトンポンプ阻害薬が使用されるのは主に成人症例であるため) を中心に解析した。その結果、Table 1 に示すように、過去ドナー 177 例、患者 180 例を対象に調べたところ、ドナーで 21.5%、患者では 19.4% が機能欠損型であった。さらに、ドナー及び患者のいずれも CYP2C19 機能欠損型である

症例は 12 例 (6.8%) であった。これらの症例についてプロトンポンプ阻害薬の使用と免疫抑制剤の血中濃度推移について調べた結果、タクロリムス使用例の内、常用量のプロトンポンプ阻害薬を併用していた症例は先の症例以外には存在しなかった。

末梢血検体を用いた解析：我々が作成した non-RI カルシニューリン活性測定系は、RI を用いたものと遜色ないレベルの感度を確保することが示された。特に、タクロリムス並びにシクロスポリンのカルシニューリン活性阻害効果について、mdr1a/1b ノックアウトマウス由来の PBMC を用いて、野生型マウス由来の PBMC との比較解析を行った。その結果、mdr1a/1b ノックアウトマウス由来の PBMC においては、両薬剤ともに見かけの阻害定数 IC50 は野生型よりも小さい値であった。これらは、³²P 標識基質ペプチドを用いた結果と対応するものであった。

脳特異的な MDR1 発現マウスの作成：mdr1a/1b ノックアウトマウスの脳特異的にヒト MDR1 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスが 5 株単離された。

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：10 症例、約 100 ポイントの検体を用いて、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、術後 14 日目までの全血検体では、タクロリムス未変化体及び M-I のみが検出され、M-II 濃度は検出限界以下であった (Fig. 2)。また、全血中 M-I 濃度は、タクロリムス未変化体濃度と正の相関を示すことが明らかとなった。症例ごとに解

析したところ、全血中 M-I 濃度とタクロリムス未変化体濃度が良好な相関を示す症例と相関を示さない症例の 2 群に分かれることが明らかとなった。また、CYP3A5 蛋白を発現する CYP3A5*1 多型を有する群では mRNA 発現量が上昇するに従って M-I/タクロリムス未変化体濃度比も上昇する傾向を示した。一方、本年度では、MII や MIII は検出されなかった。

D. 考察

生体肝移植患者の小腸組織における MDR1 mRNA の発現量に基づくタクロリムスの初期用量設定：2005 年 3 月より生体肝移植術時の小腸組織を用いて得られる MDR1 mRNA 発現レベルと、移植肝重量/患者体重比を考慮したタクロリムス初期用量設定の介入を実施した。なお、目標血中濃度は術後 3 日目までに 10ng/mL 以上または術後 2~4 日間の平均血中濃度が 7ng/mL 以上とした。約 2 年間にわたる 99 例を対象とした検討の結果、目標血中濃度達成は 71 例、術前状態を原因として目標血中濃度を下げざるを得なかった症例が 13 例であった。従って、術直後のタクロリムスの目標血中濃度を本 criteria に設定した 87 例の内 82%において本用量設定法が機能したと考えられる。他の 15 例の内術後 10 日以内に急性拒絶反応が発現した症例は 3 例 (20%) であり、初期のタクロリムス血中濃度コントロールが良好であった 71 例中 5 例 (7%) の拒絶反応発現と比較して顕著に高いことが明らかとなった。

本介入を実施する以前の症例 (n=164) において他の合併症を除き無症状群が 90 例、急性

拒絶反応発現群が 42 例であったのに対し、介入以降の 99 例では無症状が 76 例、急性拒絶反応発現群が 8 例であり、介入によって有意に拒絶反応発現リスクが低下することが明らかとなった (χ^2 乗値 : 0.00015)。

これらの結果から、生体肝移植術時の小腸組織を用いた MDR1 mRNA レベルの定量に基づくタクロリムスの初期用量設定は、術後管理を円滑にするための極めて重要な薬物投与設計法であることが明確になった。

薬物相互作用に及ぼす遺伝子多型の影響：生体肝移植治療においては、患者由来の遺伝子多型に加え、薬物代謝の腫瘍臓器である肝臓が移植されるためにドナーの遺伝子型も術後管理に影響する。タクロリムスの術後管理におけるプロトンポンプ阻害薬併用の影響について、CYP2C19 並びに CYP3A5 の遺伝子多型を考慮した解析を行ったところ、患者とドナーともに CYP2C19 と CYP3A5 の欠損型症例では、ランソプラゾール併用によるタクロリムス C/D 比上昇という危険性の伴うことが判明した。一方、心臓移植治療や腎臓移植治療とは異なり、患者とドナー両方の遺伝子型がともに欠損型として揃う例が重要であるにもかかわらず極めて少数であるために、今回認められたような薬物相互作用は見落とされる傾向にある。従って、術前検査におけるこれら遺伝子多型検査の術後の薬物選択への応用が必要であると考えられた。

脳特異的な MDR1 発現マウスの作成：導入遺伝子の脱落を繰返し、トランスジェニック株の樹立がこんなんであったが、5 株の F0 を得るに至った。今後、経代とともに表現型の解析

を進める予定である。

末梢血検体を用いた解析：本事業において構築した non RI カルシニューリン活性測定法は、 ^{32}P の放射能減衰の考慮が不要なこと、実施区域の分離も不要であることから、患者個々の薬物感受性をチェックする上で有用なシステムであると考えられた。今後、臨床検体を用いた検討を進め、知財権利の取得へと進めていく予定である。

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：本研究では CYP3A5 発現群では CYP3A5 mRNA 発現量が上昇するに従って全血中 M-I/タクロリムス未変化体濃度比が上昇傾向を示すものの、移植肝における CYP3A4 mRNA 発現量は、全血中 M-I/タクロリムス未変化体濃度比とは相関しないことが示唆された。

E. 結論

平成 18 年度では当初の予定通り、生体肝移植術時の小腸検体を用いたタクロリムスの初期用量設定について、介入を実施した。その結果、本投与設計法は 82%以上の目標血中濃度域達成率であること、介入以前と比較して急性拒絶反応発現の割合が 1/3 迄低下することを実証することができた。これらの成果は、生体肝移植術直後において問題となっていたタクロリムス体内動態の大きな個体間変動克服と治療成績の向上に大いに役立つものと考えられる。また、ヒト MDR1 遺伝子を脳のみに発現するトランスジェニックマウスの試作を行い、有望株を単離することができた。さらに、ヒト臨床検体を用いたタクロリムス代謝物の

定量においては、世界で初めて MI 生成量と肝薬物代謝酵素の多型性との関連を明らかにすることができた。

F. 成果発表

1. 論文発表

- 1) Fukudo M, Yano I, Masuda S, Goto M, Uesugi M, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Egawa H, Uemoto S, Inui K: Population pharmacokinetic and pharmacogenomic analysis of tacrolimus in pediatric living-donor liver transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther*, **80** (4) 331-345 (2006)
- 2) Fukatsu S, Fukudo M, Masuda S, Yano I, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, and Inui K, Delayed effect of grapefruit juice on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in a living-donor liver transplant recipient. *Drug Metab Pharmacokinet* **21** (2): 122-125 (2006).
- 3) Fukudo M, Yano I, Masuda S, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Tanaka K and Inui K, Cyclosporine exposure and calcineurin phosphatase activity in living-donor liver transplant patients: twice daily versus once daily dosing. *Liver Transpl* **12** (2):292-300 (2006).
- 4) Masuda S, Goto M, Fukatsu S, Uesugi M, Ogura Y, Oike F, Kiuchi T, Takada Y, 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** (1) 90-102

(2006).

- 5) 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 (2) 119-127 (2006).
- 6) Masuda S and Inui K, An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacol Ther* 112 (1) 184-198 (2006) (Review)
- 7) Sato E, Shimomura M, Masuda S, Yano I, Katsura T, Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y and Inui K, Temporal decline in sirolimus elimination immediately after pancreatic islet transplantation. *Drug Metab Pharmacokinet*. 21(6):492-500 (2006).

2. 学会発表

1) 国際学会

- (1) Yano I, Fukudo M, Masuda S, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Tanaka K, Inui K: Improved cyclosporine absorption and immunosuppression by daily dosing in living-donor liver transplant patients. The 2006 Joint International Congress of ILTS, ELITA, LICAGE Scientific Program (5月3-6日、ミラノ、イタリア)
- (2) Inui K: Pharmacogenomics of MDR1/ABCB1 and CYP3As in

tacrolimus therapy after organ transplantation, Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC 2007) (招聘講演、4月22-25日、アムステルダム、オランダ、予定)

2) 国内学会

- (1) 矢野育子、乾 賢一: 生体肝移植患者におけるタクロリムス母集団薬物動態と遺伝子情報、医療薬学フォーラム2006 (7月15-16日、大阪府、大阪国際交流センター)
- (2) 下村昌寛、増田智先、後藤真樹、桂 敏也、小倉靖弘、高田泰次、上本伸二、乾 賢一: 生体部分肝移植症例における全血中タクロリムス及び代謝物プロファイル、第27回日本臨床薬理学会年会 (11月29日-12月1日、京王プラザホテル、東京都)
- (3) 吉村厚志、福土将秀、矢野育子、増田智先、上杉美和、細畑圭子、桂 敏也、小倉靖弘、尾池文隆、高田泰次、上本伸二、乾 賢一: 成人生体肝移植症例における遺伝子情報を用いたタクロリムス母集団薬物動態解析、日本薬学会第127年会 (3月28-30日、富山)
- (4) 細畑圭子、増田智先、上杉美和、桂 敏也、小倉靖弘、尾池文隆、高田泰次、上本伸二、乾 賢一: 生体管移植患者におけるプロトンポンプ阻害薬のタクロリムス血中濃度推移に及ぼす影響、日本薬学会第127年会 (3月28-30日、富山)

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

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅱ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル(小伝馬町駅前)4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社