

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

研究機関 平成16年4月～平成19年3月

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、LC/MS/MS法を用いた代謝物プロファイリングなどを並行して実施し、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薬剤部
乾 賢一
- (2) 京都大学医学部附属病院移植外科
田中紘一、上本伸二、高田泰次
- (3) 国立成育医療センター薬剤治療研究部
田上昭人
- (4) アステラス契約株式会社創薬推進研究所
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歳以上のウィルス性肝硬変に対しても保険適応となり、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りつつある。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、移植肝の廃絶を引き起こす。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19年3月末で累積1,250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、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。

B. 研究方法

(1) 対象被検者とインフォームド・コンセントおよび倫理面への配慮

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、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、本研究実施期間中小腸検体174例、肝生検210例及び血液

検体 214 例の採取と使用に同意を得ることができた。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、現在も継続している。

(3) ヒト小腸・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を試料として用いた。粘膜部分を剥離した後粗膜画分、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。

(4) ヒト小腸組織に発現する P-糖タンパク質および CYP3A 関連遺伝子の定量

P-糖タンパク質をコードする 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。

平成 17 年 3 月より術直後のタクロリムス初期用量の設定を、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を開始した。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。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 遊離速度としてカルシウム・キレート剤である EGTA 有無の差をとることによって評価した。

(6) LC/MS/MS 法による臨床検体の測定

京大病院において前処理を行った臨床サンプルを、アステラス製薬株式会社創薬推進研究所にて測定時に 100 μL の移動相に溶解し、その 20 μL を LC/MS/MS に注入した。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。

(7) 脳特異的にヒト MDR1 遺伝子導入マウス作成
mdr1 欠損マウスの脳特異的にヒト MDR1 を発現するマウスを作成するために、脳特異的発現プラ

ズミドの作成を行い、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。

C. 研究成果

生体肝移植患者の小腸 MDR1 レベルとタクロリムス体内動態、臨床効果との比較解析：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明確にした。また、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が判明した。さらに、拒絶反応を示した患者群では、Event-free 群と比較して有意に小腸 MDR1 mRNA レベルが高いこと、小腸 MDR1 レベルの高い患者群では死亡率も高いことが判明した。

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：以上のような成果を基に平成 17 年 3 月より、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 7 ng/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 10 ng/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 7 ng/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は 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・推奨を行った 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。

遺伝子多型解析：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。

2004 年 1 月より、ウィルス性肝硬変も保険適用になったのを契機に成人生体肝移植症例が急増している。成人症例では、術後のストレス性消化管粘膜障害の予防を目的にプロトンポンプ阻害薬が併用される。我々は、タクロリムスとプロトンポンプ阻害薬の相互作用防御を目的に CYP2C19 の遺伝子多型解析も開始した。その結果、患者小腸並びに移植肝ともに CYP2C19 と CYP3A5 の欠損型であった症例において、タクロリムスの用量減量が反映しないという事例を経験した。これまで、180 例を対象に検討した結果、タクロリムス使用症例において両代謝酵素の欠損型を有する症例は 12 例見出された。

末梢血検体を用いた解析：放射標識基質ペプチドを用いてカルシニューリン阻害活性を調べた結果、全血中濃度と活性が対応しないことが認められ、局所リンパ球中濃度の重要性が示された。特に、mdrla/lb ノックアウトマウス由来のリンパ球を用いた検討から、リンパ球中の MDR1 はタクロリムスの細胞内濃度を低下させること、結果的に薬物感受性の低下に繋がることが示された。

LC/MS/MS 法による高感度代謝物の測定：2,500 超の検体を用いて、全血中未変化体タクロリムス並びに代謝物 M1～M3 の LC/MS/MS による経日的な定量を行った。術後経過における移植肝の機能回復が遅延している患者の末梢血サンプル中並びに胆汁サンプル中には、ほとんど代謝物が検出されないことが判明した。また、用量増量にも拘らずタクロリムスのトラフレベルが上がりにくい患者では、胆汁中 M2 濃度が高く末梢血中未変化体タクロリムス濃度の約 100 倍程度にまで濃縮されていることが判明した。一方、2005 年 3 月以降の急性拒絶反応発現頻度が顕著に低下した症例群を対象に調べた結果、血中 M2 検出が殆どできないことが明らかとなり、定期的な LC/MS/MS によるタクロリムスの代謝物測定は、拒絶反応を含む患者の経過予測に有用なことが示唆された。

D. 考察

術時検体を用いた遺伝子解析：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、本 criteria で設定した 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。

末梢血検体を用いた解析：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。これらの結果から、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。

E. 結論

平成 16～18 年の 3 年間に渡る研究を進め、当初の予定通り事業 3 年目では、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。また、血中のタクロリムス代謝物濃度の測定や、末梢血リンパ球中のカルシニューリン阻害効果の定量は、タクロリムスの血中濃度並びに免疫抑制効果を予測する上で重要なバイオマーカーとなり得ることを明らかにした。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並びに薬効・副作用発現の大きな個体間変動の克服（個別化治療）と治療成績の向上に大いに役立つものと考える。

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 MDRI/ABCBI 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)
- 8) Onae, 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) Masuda, S., Uemoto, S., Goto, M., Fujimoto, Y., Tanaka, K., and Inui, K., Tacrolimus therapy according to mucosal MDRI levels in recipients of small bowel transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 75 (4) 352-361 (2004)
- 13) 矢野育子, 福士将秀, 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)
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Zhang H, Thomas SA, Cotecchia S, Tanoue A, Tsujimoto G, Faber JE. Gene deletion of dopamine b-hydroxylase and alpha 1-adrenoceptors demonstrates involvement of catecholamines in vascular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H2106-H2114.
- 20) Koshimizu T, Tsujimoto G, Hirasawa A, Kitagawa Y, Tanoue A. Carvedilol Selectively Inhibits Oscillatory Intracellular Calcium Changes Evoked by Human alpha 1D- and alpha 1B-Adrenergic Receptors. *Cardiovascular Research* 2004; 63:662-72.
- 21) Deighan C, Naghadeh MM, Daly CJ, Tanoue A, Tsujimoto G and McGrath JC. Subtyping alpha 1-adrenoceptors: A combined pharmacological/knockout approach in rat and mouse carotid arteries. alpha 1-Adrenoceptors in rat and mouse carotid artery. *Br. J. Pharmacology.* In press (2005)
- 22) 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 alpha 1-adrenergic receptor subtypes regulating the vasopressor response have differential roles in blood pressure regulation. *Mol. Pharmacol.* In press (2005)

2. 学会発表

・国際学会

- 1) Inui K: Pharmacogenomics of MDR1/ABCB1 and CYP3As in tacrolimus therapy after organ transplantation, Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC 2007) (招聘講演、2007年4月22-25日、アムステルダム、オランダ) 予定
- 2) 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 (2006年5月3-6日、ミラノ、イタリア)
- 3) Fukudo M, Yano I, Masuda S, Katsura T, Oike F, Takada Y, Tanaka K, Inui K: Improved immunosuppression by once daily dosing of cyclosporine in living-donor liver transplant patients, 第20回日本薬物動態学会 (JSSX) と第13回国際薬物動態学会 (ISSX) のジョイントミーティング(平成17年10月22-27日、米国、ハワイ、マウイ島、Wailea Marriott Resort)
- 4) K Inui: Clinical implication of Drug transporters, BioMedical Transporters 2005 (2005年8月14-18日、Olma Congress Center, St. Gallen, Switzerland) (招聘講演)
- 5) 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, 2004, Brisbane, Australia
- 6) 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, 2004, Brisbane, Australia

・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）[招聘講演]
- (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（2006年11月29日-12月1日、京王プラザホテル、東京都）[優秀演題賞受賞]
- (3) 増田智先、後藤真樹、深津祥雄、上杉美和、尾池文隆、高田泰次、乾 賢一：生体肝移植後の急性拒絶反応危険因子としての小腸 P-糖タンパク質発現レベルの評価、第26回日本臨床薬理学会、（平成17年12月1-3日、大分県別府市）[最優秀演題賞受賞]
- (4) 増田智先、乾 賢一：肝移植後のタクロリムス体内動態の個体差予測と用量設定、第21回日本DDS学会、ワークショップ5「オーダーメイド医療」（招聘講演）（平成17年7月22-23日、長崎市）
- (5) 乾 賢一：薬物トランスポーターとTDM研究、第22回日本TDM学会・学術大会、特別講演（平成17年5月21-22日、沖縄県宜野湾市）
- (6) 乾 賢一：薬剤師が変える薬物治療：薬学教育6年制に定めるために、第60回医薬品相互作用研究会シンポジウム30周年記念式典（平成17年7月23日、仙台国際センター、特別講演）
- (7) 増田智先、矢野育子、乾 賢一：臍島移植患者における免疫抑制剤のTDM、第16回日本医療薬学会年会、シンポジウム（招聘講演）（平成17年10月1-2日、岡山コンベンションセンター）
- (8) 乾 賢一：21世紀における薬剤師の役割、学術会議講演会（社会のニーズに応える薬剤師育成と医薬連携のあり方）（基調講演）（2006年2月24日、日本学術会議講堂）
- (9) 乾 賢一：薬物動態制御機構の解明と臨床応用に関する研究（Clarification of Pharmacokinetic Regulatory Factors and Their Clinical Applications）平成18年度日本薬学会賞受賞講演（2006年3月28日、日本薬学会第126年会、仙台）

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

H. 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