

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591521

研究課題名（和文） 遺伝子多型からみた生体肝移植におけるテーラーメイド治療

研究課題名（英文） **The influence based on CYP3A5 gene polymorphism for calcineurin inhibitors for tailor-made treatment after living-donor liver transplantation.**

研究代表者

臼井 正信 (Masanobu Usui)

三重大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：10378341

研究成果の概要(和文):当科で行った生体肝移植例について retrospective に解析したところ、レシipientのみならずドナーの遺伝子多型も重要であることが判明した。またレシipientの遺伝子多型は、予後にまで影響することが示唆された。この遺伝子多型の影響は術後3年経過しても続いていることも示唆された。また angiotensin converting enzyme (ACE) の遺伝子多型がカルシニューリンインヒビター(CNI)による術後腎機能に影響を及ぼしており、ACE 遺伝子多型について検討したところ D/D 群で有意に術後腎障害を起こしていた。これら遺伝子情報をもとに、テーラーメイド治療として CNI の選択を導入した。

研究成果の概要（英文）： Pharmacokinetics of tacrolims in transplantation, especially a body-weight-based dose, often result in marked individual diversity of blood drug concentration. Tacrolimus is a substrate for cytochrome P450(CYP)3A5 having polymorphism. In this study, we genotyped CYP3A5 polymorphism and investigated the association between donor/recipient polymorphisms and pharmacokinetics of tacrolimus in living-donor liver transplantation (LDLT). Furthermore we are trying to introduce a tailor-made therapy based on the donor/recipient CYP3A5 polymorphisms. CYP3A5 polymorphism in the recipient as well as the donor highly influences pharmacokinetics of tacrolimus in the LDLT for the long term. Tailor-made treatment based on CYP3A5 genotype is effective to the reduction of the tacrolimus administration, which may reduce the incidence of drug side effect and ACR.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：肝胆膵・移植外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：生体肝移植、CYP3A5、遺伝子多型、テーラーメイド治療

1. 研究開始当初の背景

【研究のきっかけと概要】移植における calcineulin inhibitor (CNI) はチトクローム P450 (CYP) 3A により代謝され、この遺伝子多型が tacrolims (FK) の血中濃度に影響を及ぼすことが報告された。この時期に行った生体肝移植で、術後同程度の FK 血中濃度を保つために 1 日の FK 投与量が 10 倍以上違う症例を経験し、この 2 例の CYP3A5 遺伝子多型を調べたところ CYP3A5*1*1 と *3*3 であった。そこで、これまで当科で行った生体肝移植例について retrospective に解析したところ、レシピエントのみならずドナーの遺伝子多型も重要であることが判明した。またレシピエントの遺伝子多型は、予後にまで影響することが示唆された。この遺伝子多型の影響は術後 3 年経過しても続いていることも示唆された。また angiotensin converting enzyme (ACE) の遺伝子多型が CNI による術後腎機能に影響を及ぼすことも報告され、生体肝移植における ACE 遺伝子多型について検討したところ D/D 群で有意に術後腎障害を起こしていた。

2. 研究の目的

臓器移植における免疫抑制剤としてのカルシニューリン・インヒビター (CI) は体内動態において個体差が大きいことが注目され、中でも薬物代謝酵素のチトクローム P450 (CYP) 3A や薬物輸送担体の P 糖蛋白質 (Pgp:MDR1) に遺伝的多型が存在し、これら遺伝子多型が特に CI の体内動態に及ぼすことが報告されている。生体に投与された CI は、小腸に存在する Pgp によって吸収され、主として肝臓に発現する CYP3A によって代謝され、代謝物および未変化体は Pgp を介して胆汁中に排出される。したがって小腸に存在する Pgp や肝臓に発現する CYP3A の発現量の個体差が体内動態の鍵を握っている。特に CI であるタクロリムスやサイクロスポリンの代謝には CYP3A5 の遺伝子多型が重要であることが報告され、CYP3A5 の一塩基多型である (SNP) CYP3A5*1 が注目されている。これまで腎移植についての報告が多くあるが、薬物動態に大きく影響が考えられる肝移植ではドナーの遺伝子多型が問題となることが予想される。また、移植後早期と遠隔期において代謝の役割分担が違い、早期ではドナー遺伝子の肝代謝が重要で遠隔期では小腸での吸収や代謝に体内動態は寄与している可能性がある。そこで現在、生体肝移植における CI の体内動態に及ぼすレシピエントとドナーの CYP3A5 の遺伝子多型と小腸での Pgp 発現の検討を行い、これまで当科で行った同意の得られた生体肝移植例について PK/P の経時的な解析を行った結果 CYP3A5*1 のアレルが

レシピエントのみならずドナーの遺伝子多型も大きく関与していることを明らかとした。この結果をもとに現在テララーメード治療の prospective study として、レシピエントとドナーの CYP3A5 の遺伝子多型に基づいて CI の選択を行い、その結果、非常に高額であり一生飲み続けなければ行けない可能性が高い CI の術後 1 ヶ月にかかる CI の費用は、prospective study 導入以前の 29.0 ± 16.3 万円に対し、 18.3 ± 16.2 万円と医療費の削減が出来ていた。一方、最近の別の遺伝子多型の報告でアンギオテンシン変換酵素にも遺伝子多型が存在しており、変異型のホモである ACE D/D type は CI による腎障害を起こしやすく特に C 型肝炎とサイクロスポリン使用患者で危険度が高いとされた。この報告に基づき当科の生体肝移植患者の解析を行い、CYP3A5 と組み合わせて CI の選択を行う。

3. 研究の方法

【対象】生体肝移植を受けた成人患者 84 例中遺伝子多型解析の同意を得られた 61 例と 2005 年 10 月以降、遺伝子多型に基づいて CI を決定した 7 例を対象とした。【方法】CYP3A5 と ACE 遺伝子多型を 1 塩基伸張法で解析。1) CYP3A5 : *1*1 群, *1*3 群および *3*3 群の 3 群に分け、dose adjusted trough level (C/D 比) と予後について検討。2) ACE : D/D 群, I/D 群および I/I 群の 3 群に分け BUN, Cr. 値について検討。3) テララーメード (TM) 導入前後で免疫抑制剤にかかるコストを比較し、術後腎機能について検討。

4. 研究成果

脳死肝移植法案が採択され今後も脳死肝移植を含めて肝移植は増加する事が予想される。肝移植術後には、術後早期の急性拒絶に伴うグラフト肝不全や免疫過剰に伴う感染症の問題が依然として存在し、肝移植全体の成績向上の抑制となっている。移植医療に免疫抑制剤は必要不可欠であり、個人にあった免疫抑制剤の選択や投与量が重要である。これまでの解析で CYP3A5*1 遺伝子をもつレシピエントおよびドナーは、カルシニューリンインヒビター (CNI) であるタクロリムスの投与量に対する血中濃度が低く、術後 2 週以内の最も大事な時期の急性拒絶を招くばかりでなく、投与量の増加に伴う副作用の出現まで来ることが判明し、個々の遺伝子に合わせた CNI を選択するテララーメード治療の確立を目指しこれまで発表してきた。CYP3A5 の遺伝子多型を組み合わせたテララーメード治療を 2005 年 10 月より導入し、テララーメード治療導入後の術後 1 ヶ月にかかる CNI 費用のコストダウンが出来、加えて CNI による

術後腎機能障害は認めなかった。また、CNIであるタクロリムスの血中濃度に及ぼす遺伝子多型の影響は、レシピエントのみならずドナーの遺伝子多型においても術後3年以上長期にわたって影響を及ぼすことを平成21年の日本外科学会およびアメリカ移植学会において報告した。22年度は、ATP活性と遺伝子多型の関係を検討し、日本肝胆膵外科学会で理事長賞を頂き、Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgeryに発表した。また、22年より、このCYP3A5遺伝子多型の影響を生体肝移植における遺伝子多型の影響を軽減する目的で肝移植術後周術期をtacrolimusの持続静注を導入し、結果を研究会で発表した。

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4件)

- 1) Mizuno S, Hamada T, Nakatani K, Kishiwada M, Usui M, Sakurai H, Tabata M, Sakamoto Y, Nishioka J, Muraki Y, Okuda M, Nobori T, Isaji S. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011 Mar;18(2):226-32; 232-4. 査読有
- 2) 臼井正信、水野修吾、伊佐地秀司。肝移植後のB型肝炎再発予防の現状—特にワクチン継続接種の効果—今日の移植。2011, vol24, pp78-83 査読無
- 3) Usui M, Kuriyama N, Kisawada M, Hamada T, Mizuno S, Sakurai H, Tabata M, Isaji S. Effect of a prostaglandin I(2) analog on the expression of thrombomodulin in liver and spleen endothelial cells after an extensive hepatectomy. Surg. Today 2010, 41, 230-236 査読有
- 4) Usui M, Kuriyama N, Kisawada M, Hamada T, Mizuno S, Sakurai H, Tabata M, Okamoto K, Uemoto S, Isaji S. Tissue factor expression demonstrates severe sinusoidal endothelial cell damage during rejection after living-donor liver transplantation. JHepatobiliary Pancreat Surg 2009, 16:513-520 査読有

[学会発表] (計7件)

- 1) 臼井正信、村木優一、大倉康生、熊本幸司、岸和田昌之、大澤一郎、濱田賢司、水野修吾、櫻井洋至、田端正己、伊佐地秀司、奥田真弘：タクロリムス持続静注による肝移植周術期管理—遺伝子多型の影響—肝移植術後管理検討会 2011, 1. 29. 京都

- 2) 臼井正信、大倉康生、熊本幸司、岸和田昌之、大澤一郎、濱田賢司、水野修吾、櫻井洋至、田端正己、伊佐地秀司。大建中湯は生体肝移植術後の門脈血流改善効果に加え bacterial translocation 制御に有効か 日本消化器外科学会 2010, 7. 16, 下関
- 3) Usui M, Kuriyama N, Kisawada M, Hamada T, Mizuno S, Sakurai H, Tabata M, Isaji S. Thrombomodulin and Tenascin C levels in the blood are good predictive markers for the outcome after living donor liver transplantation. American Transplant Congress 2010, May 1-4, San Diego, USA
- 4) 臼井正信、大倉康生、熊本幸司、岸和田昌之、大澤一郎、濱田賢司、水野修吾、櫻井洋至、田端正己、伊佐地秀司。パネルディスカッション 9 肝移植後の長期成績と問題点。生体肝移植後の長期成績—C型肝炎再発に対するIFN治療の長期成績について—日本消化器外科学会 2009, 7, 18 福岡
- 5) Usui M, Muraki Y, Kato H, Kuriyama N, Kishiwada M, Mizuno S, Sakurai H, Tabata M, Okuda M, Nishioka J, Nakatani A, Nobori T and Isaji S. Long-term influence of CYP3A5 donor/recipient polymorphism on the pharmacokinetics of calcineurin inhibitors in the recipients of living-donor liver transplantation Transplant Congress 2009, May 30, Boston, USA
- 6) 臼井正信、村木優一、大倉康生、熊本幸司、岸和田昌之、大澤一郎、濱田賢司、水野修吾、櫻井洋至、田端正己、伊佐地秀司。遺伝子情報に基づいた生体肝移植における免疫抑制剤の最適化への取り組み 日本肝胆膵外科学会 2009, 5. 21 名古屋
- 7) 臼井正信、大倉康生、熊本幸司、岸和田昌之、大澤一郎、濱田賢司、水野修吾、櫻井洋至、田端正己、伊佐地秀司。肝移植後長期にわたるカルシニューリン・インヒビターに及ぼすCYP3A5遺伝子多型の影響 日本外科学会 2009, 4. 8. 名古屋

〔その他〕

ホームページ

<http://web.me.com/shujiisajil/> 三重大学
肝胆膵・移植外科/Home.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

臼井 正信 (Usui Masanobu)

三重大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：10378341

(2) 研究分担者

杉本 和史 (Sugimoto Kazushi)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60378370

(3) 連携研究者

()

研究者番号：