

機関番号：11401

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ~ 2010

課題番号：20591894

研究課題名 (和文) 早期に進行する慢性移植腎症の臨床危険因子とその関連遺伝子多型の解析

研究課題名 (英文) Clinical and Genomic Risk Factors for Early Onset of Chronic Allograft Nephropathy

研究代表者

佐藤 滋 (SATO SHIGERU)

秋田大学・医学部・教授

研究者番号：80187195

研究成果の概要 (和文)：既存の海外からの報告では、腎障害の副作用があるカルシニューリン阻害薬であるタクロリムスの代謝酵素 CYP3A5 を有する CYP3A5*1 アレルが、早期に発生する急性拒絶やタクロリムスによる慢性移植腎症に関連していた。しかし、代謝酵素が欠損する CYP3A5*3/*3 遺伝子型が、組織学的拒絶反応に関連し、さらに腎移植1年以内に生ずる慢性移植腎症や移植腎線維増生の危険因子であることを、多変量解析を用いて明らかにした。

研究成果の概要 (英文)：The previously studies showed that the CYP3A5*1 allele was associated with the early onset of acute rejection and tacrolimus-related chronic allograft nephropathy. In contrast to those reports, our results showed that the CYP3A5*3/*3 genotype was associated with subclinical acute rejection and increasing interstitial fibrosis within one year after transplantation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：腎移植

1. 研究開始当初の背景

免疫抑制薬の進歩により腎移植の1年生着率は著しく改善したが、長期生着率の向上はまだ十分ではない。長期生着を妨げる主たる原因は慢性移植腎症であるが (Solez K et al. Am J Transplant 2007)、早期診断は組織診断以外ない。移植腎機能が安定していながら、移植1年後には慢性移植腎症が組織学的に進行している状態を、本研究では**早期進行性慢性移植腎症**と称する。

慢性移植腎症の発症には、多数の臨床

要因が関与していると考えられる (Schwarz A, et al. Kidney Int 2005, 他)。移植腎機能が安定した自験例50例で、移植1年後に腎生検を施行したところ、中等度以上の移植腎間質の線維化と尿細管萎縮を示した早期進行性慢性移植腎症は11例 (22.0%) あり、急性拒絶、糖尿病、高尿酸血症発症者に早期進行性慢性移植腎症の頻度が高かった。

また、CYP3A5は主たる免疫抑制であるタクロリムスの代謝に関与する酵素である。この遺伝子多型、**急性拒絶とサイトカイン**、

免疫抑制薬と代謝酵素、糖尿病とアディポネクチン、それに高尿酸血症が早期進行性慢性移植腎症発症に関与する可能性を予備研究で見出した。

2. 研究の目的

移植腎機能が安定した成人日本人腎移植患者における、移植1年後の早期進行性慢性移植腎症の発症危険因子としての臨床因子とその関連遺伝子多型を明らかにする。

慢性移植腎症は免疫学的あるいは非免疫学的な多数の要因によって発症することが知られているが、特に本研究の背景で示したように、急性拒絶とサイトカイン、免疫抑制薬と代謝酵素、糖尿病とアディポネクチン、それに高尿酸血症が重要な因子と考えている。

そこで、100例以上の成人日本人腎移植患者を対象として、以下の項目と早期進行性慢性移植腎症発症の関連性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 早期に進行性する慢性移植腎症の臨床危険因子を急性拒絶、免疫抑制状態と抑制法、術後の代謝障害、特に糖尿病と高尿酸血症に的を絞り、項目別に100例以上で検討するとともに、その臨床危険因子に関連する遺伝子多型を解析し、発症機序の解明と患者個別の危険因子を同定する。

(2) 画像解析装置を用いて、移植時と移植1年後の移植腎皮質線維増生率を解析し、増生に関与する因子を多変量解析する。

4. 研究成果

線維組織増生の程度は通常半定量的な評価であるが、私達は画像解析装置を用いて定量的に測定し(図1)、研究成果である「Factors Increasing Quantitative Interstitial Fibrosis from 0-hour to 1-year in Living Kidney Transplant Recipients Receiving Tacrolimus」は、2010年米国移植学会優秀ポスター賞、2010年米国泌尿器科学会最優秀ポスター賞を授与され、国際移植学会雑誌Transplantationにおいて高い評価を受け、2011年1月論文掲載された。

移植1年以内に生ずる慢性移植腎症や移植腎線維増生の危険因子は、腎障害の副作用があるカルシニユリン阻害薬であるタクロリムスの代謝酵素 CYP3A5 が欠損する CYP3A5*3/*3 遺伝子型であることが、多変量解析で明らかとなった(表1)。

図1 1症例の腎皮質内の線維組織(白色)占有率と移植時(0hr)からの増加倍数

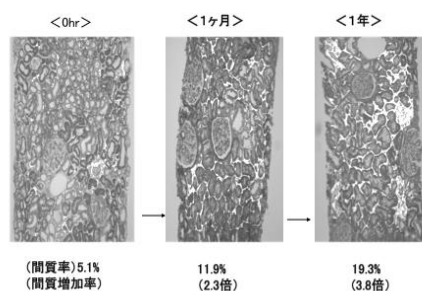


表1: 移植時、移植後1年の腎皮質内線維組織占有率(%)およびその増加率と臨床背景の関連性 (Transplantation 印刷中)

	患者数	移植時 MF (%)	p	移植1年 MF (%)	p	%IF増加率	p
患者背景							
レシピエント性 (male: female)	66:52	9.9:10.7	0.488	19.3:19.3	0.896	2.30:2.20	0.791
レシピエント年齢 (<60: over 60)	109:9	10.3:9.5	0.588	19.1:21.3	0.218	2.21:2.74	0.416
ドナー性 (male: female)	50:68	11.6:9.3	0.007	21.5:17.7	0.006	2.16:2.32	0.866
ドナー年齢 (<60: over 60)	72:46	10.0:10.6	0.392	19.7:18.7	0.427	2.40:2.02	0.227
CYP3A5 (酵素保有者: 酵素非保有者)	60:55	10.7:9.8	0.306	17.2:21.3	0.009	1.95:2.58	0.007
Regimen 1: 2	72:46	9.8:11.0	0.242	20.0:18.2	0.182	2.41:2.00	0.043
臨床事象							
移植腎機能急激悪化 (yes: no)	12:106	9.9:10.3	0.689	23.2:18.9	0.076	3.01:2.17	0.060
糖尿病 (yes: no)	19:99	10.5:10.2	0.869	19.7:19.2	0.655	2.45:2.22	0.586
CMV 感染 (yes: no)	38:80	10.8:10.0	0.738	19.9:19.0	0.366	2.12:2.32	0.580
移植1年後の検査結果 (median)							
ヘモグロビン (12.4 mg/dl) (lower: higher)	56:62	9.4:11.0	0.086	20.2:18.5	0.477	2.53:2.00	0.062
アルブミン (4.5 g/dl) (lower: higher)	54:64	10.4:10.2	0.619	19.3:19.3	0.766	2.23:2.28	0.593
クレアチニン (1.2 mg/dl) (lower: higher)	46:72	10.3:10.2	0.996	17.7:20.3	0.120	1.96:2.44	0.247
eGFR (48.0 ml/min/1.72m ²) (<48: over 48)	56:62	9.8:10.7	0.238	20.8:17.9	0.094	2.60:1.94	0.030
HbA1c (5.4%) (<6.0: over 6.0)	84:33	10.6:9.4	0.141	19.3:19.1	0.870	2.16:2.50	0.513
BMI (21.2) (<25: over 25)	98:20	10.5:9.1	0.120	18.9:21.2	0.140	2.12:2.91	0.039

Regimen 1 = タクロリムス血中濃度を高めた抑制法, 2 = 血中濃度を低くした抑制法.

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) (英語論文のみ記載)

- Factors Increasing Quantitative Interstitial Fibrosis from 0-hour to 1-year in Living Kidney Transplant Patients Receiving Tacrolimus. Miura Y, Satoh S, Saito M, Numakura K, Inoue T, Obara T, Tsuruta H, Narita S, Horikawa Y, Tsuchiya N, Komatsuda A, Kagaya H, Miura M, Habuchi T. 査読有 Transplantation 91: 78-85, 2011
- No impact of age on dose-adjusted pharmacokinetics of tacrolimus, mycophenolic acid and prednisolone 1 month after renal transplantation.

- Miura M, Satoh S, Kagaya H, Saito M, Inoue T, Tsuchiya N, Suzuki T, Habuchi T. Eur J Clin Pharmacol 65: 1047-1053, 2009. 査読有
3. CYP3A5*1 allele associated with tacrolimus trough concentrations but not subclinical acute rejection or chronic allograft nephropathy in Japanese renal transplant recipients. Satoh S, Saito M, Inoue T, Kagaya H, Miura M, Inoue K, Komatsuda A, Tsuchiya N, Suzuki T, Habuchi T. Eur J Clin Pharmacol 65: 473-481, 2009. 査読有
 4. Lack of tacrolimus circadian pharmacokinetics and CYP3A5 pharmacogenetics in the early and maintenance stages in Japanese renal transplant recipients. Satoh S, Kagaya H, Saito M, Inoue T, Miura M, Inoue K, Tsuchiya N, Suzuki T, Habuchi T. Brit J Clin Pharmacol 66: 207-214, 2008. 査読有

〔学会発表〕（計6件）（国外発表のみ記載）

1. Miura, Y., Satoh, S., Saito, M., Numakura, K., Tsuruta, H., Obara, T., Inoue, T., Narita, S., Horikawa, Y., Tsuchiya, N., Habuchi, T. (2010) Clinical risk factors for increased interstitial fibrosis by computerized image analysis after renal transplantation. **Best of Posters Award.** The 104th Annular Meeting of the American Urological Association, May-June, San Francisco.
2. Miura, Y., Satoh, S., Saito, M., Numakura, K., Narita, S., Horikawa, Y., Tsuchiya, N., Habuchi, T. (2010) Clinical risk factors for increased interstitial fibrosis by computerized image analysis after renal transplantation. **Poster of Distinction.** The Annular Meeting of the American Transplant Congress, May, San Diego.
3. Satoh, S., Saito, M., Numakura, K., Tsuruta, H., Obara, T., Inoue, T., Narita, S., Horikawa, Y., Tsuchiya, N., Habuchi, T., Kagaya, H., Miura, M. (2010) No impact of agen on dose-adjusted pharmacokinetics of tacrolimus, mycophenolic acid and prednisolone one month after

- renal transplantation. The Annular Meeting of the American Transplant Congress, May, San Diego.
4. Satoh, S., Saito, M., Kagaya, H., Miura, M., Inoue, K., Miura, Y., Numakura, K., Kumazawa, T., Tsuchiya, N., Habuchi, T. (2009) Lack of tacrolimus circadian pharmacokinetics and CYP3A5 pharmacogenetics in the early and maintenance stages in renal transplant recipients. The Annular Meeting of the American Transplant Congress, May, Boston.
 5. Shigeru Satoh, Mitsuru Saito, Takamitsu Inoue, Hideaki Kagaya, Masatomo Miura, Kazuyuki Inoue, Tomonori Habuchi (2008) Influence of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus trough concentrations and acute rejection or chronic allograft nephropathy in renal transplant recipients. The Annular Meeting of the American Transplant Congress, May 31-June 4, Toronto, USA.
 6. Shigeru Satoh, Kazuyuki Numakura, Mitsuru Saito, Takamitsu Inoue, Kazuyuki Inoue, Masatomo Miura, Hideaki Kagaya, Hiroshi Tsuruta, Takashi Obara, Teruaki Kumazawa, Takeshi Yuasa, Norihiko Tsuchiya, Toshio Suzuki, Tomonori Habuchi (2008) Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus and mycophenolate mofetil. The Annular Meeting of the American Transplant Congress, May 31-June 4, Toronto, USA

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 滋 (SATO SHIGERU)
秋田大学・医学部・教授
研究者番号：80187195

(2) 研究分担者

三浦 昌朋 (MIURA MASATOMO)
秋田大学・医学部・准教授
研究者番号：30265194
齋藤 満 (SAITO MITSURU)
秋田大学・医学部・助教
研究者番号：80400505

(3) 連携研究者

()

研究者番号：