

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月26日現在

機関番号：82119

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591653

研究課題名（和文）臓器移植の免疫抑制療法におけるオーダーメイド医療確立のための基礎的研究

研究課題名（英文）Basic study for establishment for personalized immunosuppressive therapy for organ transplantation

研究代表者

湯沢 賢治 (YUZAWA KENJI)

独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター 臨床研究部 移植医療研究室 室長

研究者番号：10240160

研究成果の概要（和文）：従来の画一的であった腎移植の免疫抑制療法で、個々の患者に最適なオーダーメイド医療確立することを目的に研究を行った。腎移植後4年以上を経過した患者で、免疫抑制剤血中濃度と薬剤代謝に関与する遺伝子型から、血中濃度対投与量比についての相関は得られなかった。また、遺伝子多型、血中濃度、免疫抑制状態の検討、至適濃度の検討、至適な組み合わせの検討、免疫応答性の変化の検討で、有意な結果を得ることが出来なかった。対象患者を増やし、遺伝子多型の解析を増やし、免疫抑制状態測定の精度を上げ、さらなる検討が必要と思われた。

研究成果の概要（英文）：Now, immunosuppressive therapies for organ transplanted patients are uniform. This study was performed to establish the personalized immunosuppressive therapy for the patients. We evaluated the relationship among blood concentration of the drugs, drug dosage, gene polymorphism of drug metabolism, immunosuppressive status measured by ImmuKnow, period after transplantation and age. We could not obtain significant relationship among these factors. It seemed to be necessary to evaluate more patients, more polymorphism, more accurate measurement of immunosuppressive status.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

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：移植外科学

1. 研究開始当初の背景

臓器移植の歴史は、免疫抑制剤の開発の歴史でもあった。移植手術は1950年代には完成していたが、拒絶反応のコントロールが出来ず、治療手段にはなり得なかった。1960年代にアザチオプリンが開発され、腎臓移植が成功するようになったが、他の臓器の移植では拒絶反応のコントロールが出来ず、発展し

なかった。しかし、1980年代にシクロスポリンが登場し、腎臓移植の成績が劇的に向上した。他の臓器移植でも高い成功率を収め、臓器移植が医療として成立した。その後、さまざまな免疫抑制剤が開発され、一段と成績が向上した。なかでも、シクロスポリンとタクロリムスは、カルシニューリン阻害剤と呼ばれ、現在の臓器移植における免疫抑制療

法の主体であり、これに他剤を併用した多剤併用療法が基本である。このカルシニューリン阻害剤には、色々な副作用があり、血中濃度を測定し、投与量の調節が必要である。

現在、臓器移植で用いられる免疫抑制剤の主体であるカルシニューリン阻害剤には、至適血中濃度が定められている。しかし、患者ごとの至適血中濃度は規定されていない。また、3～4種類の免疫抑制剤を使った多剤併用療法が一般てきであるが、患者ごとに、どの組み合わせが最適かという免疫抑制剤の組み合わせにも基準がない。当然、個々の患者に適した血中濃度があるはずであるし、適した免疫抑制剤の組み合わせがあるはずである。

十数年前まで、臓器移植後の生着期間は短く、長期生着など望めなかった。しかし、現在、腎移植では10年生着が80%程度にまで向上し、20年以上の生着を得た症例も出てきた。長期生着した結果、移植後に高齢となり70歳代、80歳代で免疫抑制剤を内服している患者もいる。この様な高齢の移植患者の免疫抑制剤投与について、経過年数による変化、年齢による変化は考慮されていない。臨床の場では、一定の免疫抑制剤の投与が続けられているのが現実であるが、移植後の経過年数や実年齢によって免疫抑制剤の投与量は変化させられるべきものである。

これら、患者個々に適した免疫抑制療法と言う概念は、これまで部分的には論じられ、研究、報告されてきたが、包括的な研究や、臨床応用はなかった。臓器移植後の長期生着が得られるようになった現在、臓器移植後の免疫抑制療法におけるオーダーメイド医療の確立の必要性がある。

2. 研究の目的

従来の画一的であった臓器移植の免疫抑制療法を、患者ごとに異なる免疫抑制剤の至適血中濃度や至適組み合わせ、更に、年齢や移植後の年数を加味した、個々の患者に最適な免疫抑制剤投与法を確立するための、基礎的な検討を行うことを目的とする。この検討をもとに、臓器移植における免疫抑制療法を、オーダーメイド医療として確立することを、最終的な目的とする。

3. 研究の方法

(1) 対象患者

腎移植後の免疫抑制剤の主体であるカルシニューリン阻害剤の代謝酵素である P450 のサブタイプ CYP2C19 の遺伝子多型と、細胞膜での薬剤の能動輸送に関与する MDR1 (multidrug resistance) 遺伝子多型の解析を既に行っている外来患者を対象とした。こ

の解析は、分担研究者の前任地である筑波大学で行われたもので、分担研究社が筑波大学から当院へ異動になったことに伴い、患者も当院外来に受診するようになったもので、60名を対象とした。

(2) 遺伝子多型と免疫抑制剤血中濃度の関係

対象患者の免疫抑制剤の血中濃度から CYP2C19 と MDR1 の遺伝子型と血中濃度対投与量比の関係を解析した。

(3) 免疫抑制状態の解析

対象患者の免疫抑制状態を、ImmuKnow を用いて定量的に解析した。

(4) 至適血中濃度の決定

遺伝子多型、血中濃度、ImmuKnow の測定結果から、免疫抑制剤の至適濃度を検討した。

(5) 至適な免疫抑制剤の組み合わせの決定

ImmuKnow の変化を、各種の免疫抑制剤の組み合わせで検討した。

(6) 経年的な免疫応答性の変化の測定

腎移植患者の経年的な免疫応答性の変化を測定した。

(7) 実年齢による免疫応答性の変化の測定

前記(6)と同じ方法で、実年齢による免疫応答性の変化を検討した。

これらの検討から、腎移植のオーダーメイド免疫抑制療法についての基礎的データを得る。

4. 研究成果

(1) 遺伝子多型と免疫抑制剤血中濃度の関係

免疫抑制剤血中濃度と CYP2C19、MDR1 の遺伝子型から、血中濃度対投与量比の関係を解析したが、明確な相関は得られなかった。

(2) 至適血中濃度の決定

遺伝子多型、血中濃度、免疫抑制状態についての ImmuKnow の測定結果から、免疫抑制剤の至適濃度を検討したが、ImmuKnow の測定結果にバラツキが多く、有意な結果は得られなかった。

(3) 至適な免疫抑制剤の組み合わせの決定

至適血中濃度の検討と同様、ImmuKnow の結果から、有意な結果は得られなかった。

(4) 免疫応答性の変化の測定

経年的、実年齢による免疫応答性の変化を検討したが、有意な結果は得られなかった。

以上の結果から、以下のごとく考察した。

これまでの分担研究者の研究では、免疫抑制剤血中濃度と CYP2C19、MDR1 の遺伝子型から、血中濃度対投与量比の関係について、明確な相関が得られていたが、今回の解析では得られなかった。このことは、今回の対象として患者が移植後4年以上を経過している

ことが、1つの要因と考えられたが、それ以上の検討は今回、不可能であった。

また、今回、免疫抑制状態の解析にImmuKnowを用いたが、測定結果にバラツキが多く、遺伝子多型、血中濃度、免疫抑制状態についての検討、免疫抑制剤の至適濃度を検討、至適な免疫抑制剤の組み合わせの検討、免疫応答性の変化の検討で、有意な結果を得ることが出来なかった。ImmuKnowの測定自体の問題も考えられるが、移植後数年を経た患者であることも一因かもしれない。

腎移植における免疫抑制療法を、オーダーメイド医療として確立するためには、対象患者を増やし、遺伝子多型の解析を増やし、免疫抑制状態測定精度を上げ、さらなる検討が必要と思われた。

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6件)

- ① Kobayashi T, Homma M, Momo K, Kobayashi D, Kohda Y. A simple chromatographic method for determining norfloxacin and enoxacin in pharmacokinetic study assessing CYP1A2 inhibition. Biomed Chromatogr, 査読有、Vol.25、No.4、2011、435-438.
- ② 湯沢賢治、腎移植におけるミゾリビン高用量使用の経験、今日の移植、査読有、18巻、2010、403-409
- ③ Doki K, Homma M, Hori T, Tomita T, Hasegawa Y, Ito S, Fukunaga K, Kaneko M, Chiba S, Sumida T, Ohkohchi N, Kohda Y. Difference in blood tacrolimus concentration between ACMIA and MEIA in samples with low haematocrit values. J Pharm Pharmacol, 査読有、Vol62, No9, 2010、1185-1188.
- ④ Doki K, Homma M, Kohda Y. Open-well stability of reagent cartridge for affinity column-mediated immunoassay of blood tacrolimus concentration. Clin Chim Acta, 査読有、Vol.411、No.11-12、2010、888-889.
- ⑤ Momo K, Homma M, Osaka Y, Inomata S, Tanaka M, Kohda Y. Effects of mexiletine, a CYP1A2 inhibitor, on tizanidine pharmacokinetics and pharmacodynamics, J Clin Pharmacol.、査読有、Vol.50、No.3、2010、331-337.
- ⑥ Doki K, Homma M, Kuga K, Aonuma K, Kohda Y. Effects of CYP2D6 genotypes on age-related change of flecainide metabolism: involvement of

CYP1A2-mediated metabolism, Br J Clin Pharmacol. 査読有、Vol.68、No.1、2009、89-96.

[学会発表] (計2件)

- ① 本間真人、土岐浩介、青沼和隆、幸田幸直、フレカイニドのTDMにおけるCYP2D6とSCN5A遺伝子多型解析、第20回日本医療薬学、2010年11月、千葉市
- ② 鈴木嘉治、本間真人、幸田幸直 末梢血リンパ球SLC29A1 mRNA発現にSLC29A1遺伝子多型が与える影響、第19回日本医療薬学会、2009年10月、長崎市

[図書] (計4件)

- ① 幸田幸直、本間真人、薬物療法に寄与する臨床薬理学、薬剤学、査読有、72巻、1号、2012、47-52
- ② 本間真人、医薬品適正使用を目指した薬物相互作用・副作用症例の解析研究、医療薬学、査読有38巻、3号、2012、154-162
- ③ 増田智先、村木優一、竹内裕紀、葛谷孝文、本間真人、免疫抑制薬のTDM標準化に向けた中間報告、TDM研究、査読有、28巻、3号、2011、5046-5047
- ④ 湯沢賢治、腎移植における高用量ミゾリビン併用療法、今日の移植、査読有、22巻、2009、226-230

[産業財産権]

なし

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

湯沢 賢治 (YUZAWA KENJI)

独立行政法人国立病院機構・水戸医療センター・臨床研究部・移植医療研究室・室長

研究者番号：10240160

(2) 研究分担者

本間 真人 (HOMMA MASATO)

筑波大学・人間総合科学研究科・臨床薬理学・准教授

研究者番号：90199589