

平成 22 年 5 月 11 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2007～2009
課題番号：19590162
研究課題名 (和文) 細菌由来スーパー抗原によるヒトリンパ球の免疫抑制薬耐性発現機序と各種抗菌薬の効果
研究課題名 (英文) Molecular mechanisms for resistance to immunosuppressive drugs in human lymphocytes stimulated with bacterial superantigen and the effects of antibiotics.
研究代表者 平野 俊彦 (HIRANO TOSHIHIKO) 東京薬科大学・薬学部・教授 研究者番号：90173252

研究成果の概要 (和文)：免疫抑制薬は種々の難病の治療に用いられるが、効果が十分に得られない患者が存在する。本研究は、免疫抑制薬耐性発現の要因として細菌感染に着目し、その機序を解明して耐性克服の手段を講じる事を目的とした。研究の結果、細菌のスーパー抗原が免疫細胞を過剰に刺激し、インターロイキン-2 (IL-2) 産生を促進することで、免疫抑制薬耐性が生じることを示した。ロキシシロマイシンは、スーパー抗原刺激した免疫細胞の IL-2 産生を抑え、免疫抑制薬の治療効果を高めることを明らかとした。

研究成果の概要 (英文)：Immunosuppressive drugs are used for treatment of several autoimmune diseases, whereas some of the patients are known to show resistance to the therapeutic efficacy of the drugs. I showed in the present study that superantigen produced from infectious bacteria aggressively stimulate immune cells, which results in production of high amount of interleukin-2 (IL-2) and the drug resistance. I also found that roxithromycin can suppress the IL-2 production from superantigen-stimulated immune cells, and therefore the drug may overcome clinical resistance to immunosuppressive drugs in patients with autoimmune diseases having bacterial infection.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：スーパー抗原、末梢血リンパ球、免疫抑制薬、薬物耐性機序、抗菌薬

## 1. 研究開始当初の背景

副腎皮質ステロイド (GC) や免疫抑制薬は、自己免疫疾患、アレルギー疾患、ある

いは臓器移植の治療に繁用される。しかしこれらの薬物に対する応答性が低く、十分な治療効果のないまま重篤な副作用発現に至る症例も少なくない。個々の患者におけ

る免疫抑制薬の治療効果を予測する手段として、カルシニューリン阻害薬のTDMが行われているものの、血中濃度の情報が治療効果を反映しない例が散見される。またGCやその他多くの免疫抑制薬はTDMの対象となっていない。さらに、薬物の薬力学(pharmacodynamics)の個人差に基づくテーラーメイド療法に至っては、殆どの医療施設において検討がなされていないのが現状である。

申請者はこれまで、患者末梢血単核細胞(PBMC)の*in vitro*における免疫抑制薬感受性が薬物の治療効果と相関することを報告してきた。免疫抑制薬物療法におけるPBMCの薬物感受性の臨床的意義は、申請者らの報告を含めた以下のような論文で提唱されている(Langhoffら*Lancet*:1986年、Hiranoら*Transplantation*:1994年、Sherら*J Clin Inv*:1994年、Takeuchiら*Transplant Proc*:1998年)。このような研究の成果により、PBMCの免疫抑制薬感受性と薬物の治療効果との関連が証明され、薬物感受性に基づくテーラーメイド療法の可能性が示された。即ち、感受性の高い患者に対しては免疫抑制薬の投与量を減らして重篤な副作用発現の危険性を回避し、感受性が低い患者に対しては免疫抑制薬の増量もしくはより感受性の高い薬物の選択を推進し得るものと考えられる。しかしながら一方で、免疫抑制薬に対して高度耐性を示す患者の場合選択可能な薬物が限られてくる。更に免疫抑制薬感受性の個人差の原因には不明な点が多いため、多くの薬物耐性患者では耐性機序を前提とした科学的根拠に基づく代替療法を行えないのが現状である。

免疫抑制薬耐性の成因についてはこれまであまり検討されていないが、気管支喘息におけるGC耐性の分子機序は、他の疾患に比べて研究が進んでいる。中でも興味深いのが黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)感染に基づくスーパー抗原の影響であり(Haukら*J Allergy Clin Immunol*:2000年)、スーパー抗原によってGC耐性が発現するという仮説は気管支喘息の臨床でも今後検証されるべき課題である。これに対し、腹膜透析患者の約25%に*S. aureus*持続感染が認められるという報告がなされている(Kreftら*Nephrol Dial Transplant*:1998年)。申請者の報告でも、ほぼ同じ割合の慢性腎不全患者(約27%)にプレドニゾロン耐性が認められており(Hiranoら*Transplantation*:1994年)、自己免疫疾患患者や腎移植の対象となる慢性腎不全患者においても、免疫抑制薬感受性にスーパー抗原が影響を与える可能性がある。同様の可能性は、アトピー性皮膚炎や乾癬においても指摘されている。さらに免疫異常のある患者では生体防御機構も低下し、その結

果細菌感染の危険性が高まるものと考えられる。

以上の問題を解決するための研究の一環として、申請者は免疫抑制薬耐性発現に常在菌の一つである*S. aureus*の持続感染が関係していると考え、H16-18年の科学研究費補助金に基づく研究を進めてきた。この間の研究により、慢性腎不全患者由来のPBMCはスーパー抗原刺激を受けると、GCやカルシニューリン阻害薬に対する感受性が著しく低下することを示した。また同様の傾向は、ネフローゼ患者、ANCA関連血管炎患者、アトピー性皮膚炎患者および乾癬患者のPBMCでも認めている(Hiranoら*Int Immunopharmacol*:2006年、Fukushimaら*Int Arch Allergy Immunol*:2006年)。更に申請者は、このようなスーパー抗原によるPBMCの薬物感受性低下の分子的背景として、PBMCからのインターロイキン2(IL-2)産生がスーパー抗原刺激で持続的に亢進すること、およびGCの作用に関連してPBMC内で発現誘導されるFKBPmRNA量がスーパー抗原刺激によって減少することを見出した。しかしながら、このようなスーパー抗原の作用が、免疫細胞における情報伝達系のどの部分に影響を与えているのかを具体的に示すには至っていない。またスーパー抗原刺激したPBMCの免疫抑制薬感受性と薬物の治療効果との関連については、H16-18年の研究で一部検討してきたが、疾患ごとに更に精査する必要がある。

一方申請者は、H16-18年の科学研究費補助金に基づく研究の最終段階で、マクロライド系抗生物質、ペプチド系抗生物質、あるいは活性型ビタミンD<sub>3</sub>化合物のうちの幾つかが、スーパー抗原刺激した健常者PBMCのGC耐性を克服し得るといふ、極めて興味深い予備的知見を得ている。

## 2. 研究の目的

前述のように、PBMCの*in vitro*における免疫抑制薬感受性は、薬物の治療効果と密接に関連することが種々の報告により明らかとなっている。従って、PBMCが*in vitro*において薬物耐性を示す場合、この薬物の治療効果にも耐性を示す可能性が高い。そこで、スーパー抗原刺激したPBMCの薬物耐性発現に係わる分子機序を解明できれば、そのシグナル伝達系を標的とした耐性患者の免疫抑制薬物療法の開発が可能となろう。

以上のような背景をふまえ、本研究では先ずT細胞マイトゲンで刺激した健常者PBMCとスーパー抗原で刺激した健常者PBMC間で、増殖能、IL-2産生量、IL-2mRNA発現量、あるいはサイトカイン産生亢進にかかわるmitogen-activated protein kinase (MAPK)活性を比較検討した。更に、種々のMAPKに特異的な阻害薬を免疫抑制薬と併用すること

により、PBMCの薬物耐性を克服できるか否かを調べた。これらの検討結果から、スーパー抗原刺激によるPBMCの免疫抑制薬耐性発現に係わるシグナル伝達系を明らかとすることを試みた。更に、スーパー抗原刺激によるPBMCの免疫抑制薬耐性は、健常者に比べて自己免疫疾患患者や慢性腎不全患者でより顕著であることから、患者由来のPBMCを対象として同様の検討を行った。

一方、自己免疫疾患患者や腎移植の対象となる慢性腎不全患者では生体防御機構も低下し、その結果細菌感染の危険性が高まるものと考えられる。実際これらの患者に対する治療においても、免疫抑制薬と各種抗菌薬を併用する症例が多い。しかし抗菌薬が免疫系に及ぼす効果は不明な点が多く、さらにはスーパー抗原刺激を受けた免疫細胞に対する抗菌薬の単独もしくは免疫抑制薬との併用効果については殆ど分かっていないのが現状である。これに対し申請者は、マクロライド系抗生物質、ペプチド系抗生物質、あるいは皮膚疾患に軟膏剤として用いられる活性型ビタミンD<sub>3</sub>化合物の幾つかを、単独もしくはGCと併用した場合にスーパー抗原刺激したPBMCの*in vitro*増殖を効率良く抑えることを確認している。そこで本研究では、これらの薬物がスーパー抗原刺激したPBMCのIL-2産生量、IL-2mRNA発現量、あるいはMAPK活性に及ぼす影響を、健常者および患者のPBMCを対象として検討した。

またスーパー抗原刺激した患者PBMCの免疫抑制薬感受性と薬物の治療効果との関連については、H16-18年の科学研究費補助金に基づく研究の成果を踏まえて更に精査する必要がある。この期間、既にネフローゼ患者、ANCA関連血管炎患者、アトピー性皮膚炎患者、乾癬患者あるいは腎移植患者各々8~29例を対象に、スーパー抗原刺激したPBMCの免疫抑制薬感受性を測定している（一部、Hiranoら *Int Immunopharmacol*:2006年、Fukushimaら *Int Arch Allergy Immunol*:2006年などで発表）。そこで本研究では、これら薬物感受性の結果とその後の患者の臨床経過との関連性を検討した。

以上の検討結果に基づき、GCあるいは他の免疫抑制薬感受性に及ぼす細菌由来スーパー抗原の分子作用機序を明らかとし、更にはその情報に基づいて個別免疫抑制薬療法を考案することが、本研究の最終目標である。特に、スーパー抗原刺激したPBMCに対して抑制作用を示すような抗菌薬あるいは活性型ビタミンD<sub>3</sub>化合物を免疫抑制薬と併用することの臨床的有用性を、これら薬物がPBMCに及ぼす分子作用機序に基づいて提唱することを目的とした。これらの検討に基づく成果は、感染が疑われる自己免疫疾患患者や臓

器移植患者に対してより合理的な免疫抑制薬、抗菌薬、あるいは活性型ビタミンD<sub>3</sub>化合物を選択し、またその投与量を設定するのに極めて有益な情報を与えるものと考えられた。

### 3. 研究の方法

(1) *in vitro*においてT細胞マイトゲンのコンカナバリンAで刺激した健常者PBMCとTSST-1で刺激した健常者PBMC間で、IL-2mRNA発現量の経時的変動を比較検討した。IL-2mRNA発現量はRT-PCR法により検討した。また、TSST-1刺激したPBMCにおけるIL-2mRNAの発現量の経時的変動を、アクチノマイシンD存在下および非存在下で検討した。これにより、TSST-1刺激したPBMCのIL-2mRNA発現量の変動が、IL-2mRNAの分解抑制によるものかどうかを検証した。

(2) MAPKの一種であるERK、JNK、あるいはp38MAPキナーゼ等のキナーゼ活性を、コンカナバリンAで刺激したPBMCとTSST-1で刺激したPBMCの間で比較検討した。各種キナーゼ活性の測定には、市販のELISAキットを用いた。この結果から、種々のMAPKのうちどの経路がTSST-1の作用に最も深く関連しているかを探った。

(3) シグナル伝達経路に係わる各種キナーゼに対する特異的阻害薬と免疫抑制薬を併用した場合に、TSST-1刺激したPBMCにおける免疫抑制薬耐性を克服し得るか否かを検証した。免疫抑制薬としては、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、シクロスポリン、およびタクロリムスを検討の対象とした。一方特異的キナーゼ阻害薬としては、以下の薬物を用いた。即ち、IKKβ阻害薬としてSC514を、MEK阻害薬としてPD98059とU0126を、p38MAPキナーゼ阻害薬としてSB203580を、PI3キナーゼ阻害薬としてwortmanninを、またJNK阻害薬としてSP600125をそれぞれ用いた。

以上、TSST-1刺激による免疫細胞の情報伝達系の異常を、先ず健常者PBMCを用いて検証した。さらに、同様の検討を慢性腎不全、腎移植、アトピー性皮膚炎、あるいはその他の自己免疫疾患など、GCや免疫抑制薬の適応となりかつ*S. aureus*に感染する可能性が高い疾患の患者から得たPBMCを対象として行った。

### 4. 研究成果

#### (1)平成19年度

スーパー抗原刺激によるヒト末梢血単核細胞(PBMC)の免疫抑制薬耐性発現機序の解析を目的として検討を行い、以下の結果を得た。まず、*in vitro*においてT細胞マイトゲンのコンカナバリンAで刺激した健常者PBMCと

TSST-1 で刺激した健常者 PBMC 間で、IL-2mRNA 発現量を比較検討したところ、TSST-1 で刺激した PBMC において発現量が有意に増加した。次に、シグナル伝達経路に係わる各種キナーゼに対する特異的阻害薬と免疫抑制薬を併用した場合に、TSST-1 刺激した PBMC における免疫抑制薬耐性を克服し得るか否かを検討した。PBMC においてプレドニゾロンにより誘導される FKBP51mRNA 発現の亢進は TSST-1 刺激によって阻害されるが、この阻害は JNK 阻害薬である SP600125 を併用することにより解除された。一方、溶連菌由来のスーパー抗原である SPEA で PBMC を刺激するとグルココルチコイドの細胞増殖抑制効果は減弱されるが、この時マクロライド系抗生物質のロキシシロマイシンをグルココルチコイドと併用すると、PBMC 増殖抑制効果が回復した。以上の検討結果から、スーパー抗原で刺激した PBMC における免疫抑制薬感受性の低下には、JNK 活性の異常な亢進とその結果もたらされる IL-2mRNA 発現量の増加が PBMC からの IL-2 産生量の増加につながり、免疫抑制薬耐性を引き起こす可能性が示された。またスーパー抗原で刺激した PBMC におけるグルココルチコイド感受性の低下は、ロキシシロマイシンの併用により回復することを示唆した。

## (2) 平成 20 年度

健常者及び乾癬患者の末梢血単核球 (PBMC) をスーパー抗原刺激し、その増殖に対するビタミン D3 誘導体 (VD3) やロキシシロマイシン (ROX) の効果、および VD3 あるいは ROX とベタメタゾン (BM) の併用効果を検討した。被験者の末梢血より定法に従って PBMC を分離し、液体培地にけん濁させた後、T 細胞マイトゲン (コンカナバリン A) または溶血性連鎖球菌由来スーパー抗原の SPEA および種々の濃度の薬物存在下に培養し、 $^3\text{H}$ チミジン取り込み量によって PBMC 増殖率と薬物の抑制効果を算定した。一方、ビーズアレイ法とフローサイトメトリー法を用い、コンカナバリン A または溶血性連鎖球菌由来スーパー抗原で刺激した PBMC の培養上清中に放出される 10 種のサイトカインの濃度を測定した。健常者及び乾癬患者いずれの PBMC に対しても、SPEA はその増殖を強く促進したが、VD3 や ROX はこれを有意に抑制した ( $p < 0.05$ )。またこの時 VD3 あるいは ROX に BM を併用すると、PBMC 増殖はより効率よく抑制された ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1)。ROX は SPEA 刺激した PBMC から産生される種々のサイトカインの産生量を有意に抑制し ( $p < 0.05$ )、特に IL-2 産生に対する抑制効果が強かった ( $p < 0.05$ )。また ROX は、SPEA

刺激で亢進する PBMC の c-jun 活性を有意に抑制した ( $p < 0.05$ )。以上の結果から、細菌由来スーパー抗原は健常者及び乾癬患者の PBMC における c-jun を活性化して種々のサイトカイン産生を亢進し、ROX は c-jun 活性を阻害することによりこれらのサイトカインの産生を抑え、PBMC の増殖を抑制するものと考えられた。

## PBMC growth (%)

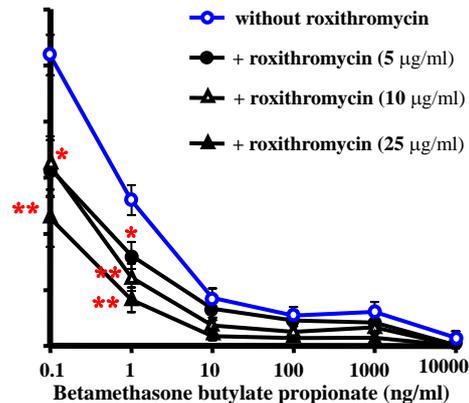


Fig. 1 The dose-response curves of betamethasone butyrate propionate in the presence or absence of different concentrations of roxithromycin against the proliferation of peripheral-blood mononuclear cells stimulated with streptococcal pyrogenic enterotoxin A. The data are expressed as the mean  $\pm$  S. E. M. of seven healthy subjects. \* $P < 0.05$  and \*\* $P < 0.001$  by Dunnett's multiple comparison tests

## (3) 平成 21 年度

本研究の前年度までの成果から、細菌由来スーパー抗原で刺激したヒト末梢血単核細胞 (PBMC) は種々の免疫抑制薬の増殖抑制効果に対して抵抗性を示すことが分かった。そこで本年度は、スーパー抗原刺激した PBMC における免疫抑制薬耐性の分子機序解析を目的とし、PBMC からの IL-2 の分泌量や IL-2 の分解系について検討した。IL-2 の分泌量は ELISA 法あるいはビーズアレイ/フローサイトメトリー法により分析した。溶血性連鎖球菌由来スーパー抗原の SPEA で刺激した PBMC は、通常の T 細胞マイトゲンで刺激した PBMC に比べて、培養上清中に多量の IL-2 を分泌した。マクロライド系抗生物質のロキシシロマイシンは、SPEA で刺激した PBMC の増殖を有意に抑制すると共に、PBMC からの IL-2 分泌量を有意に低下させた (Fig. 2)。SPEA で刺激した PBMC の培養系にさらに IL-2 を添加し、その量を経時的に追跡したところ、IL-2 が培地中

に長時間存在していることを確認した。次に、IL-2 分解酵素のカテプシン活性を阻害するペプスタチンの存在下または非存在下に、SPEA で刺激した PBMC からの IL-2 の産生量を検討した。しかしながら、ペプスタチンは IL-2 濃度に有意な影響を及ぼさなかった。SPEA で刺激した PBMC に対するロキシスロマイシンの細胞増殖抑制作用は、ベタメタゾンとの併用により増大した。

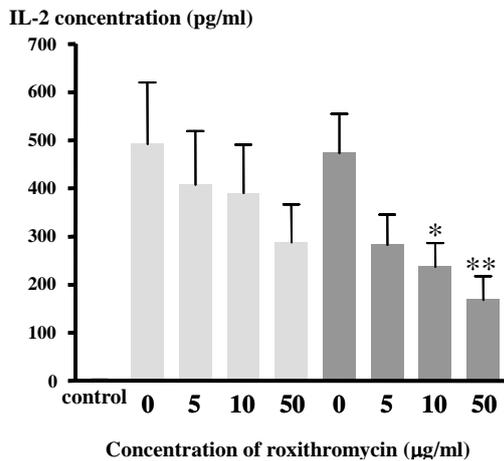


Fig. 2 Effects of roxithromycin on the production of interleukin-2 in culture supernatant of peripheral-blood mononuclear cells stimulated with concanavalin A (pale gray bars) or streptococcal pyrogenic enterotoxin A (dark gray bars) for 24h. Statistically significant differences were observed in roxithromycin effects in comparison to control (open column) group (\* $P < 0.05$  and \*\* $P < 0.01$ , respectively). Values are expressed as the mean (S.E.) of the data of six different healthy subjects.

以上の結果から、SPEA は PBMC 培養上清中の IL-2 量を増加させるが、その機序には IL-2 分解系は関与せず、IL-2 の産生量を促進させるものと考えられた。ロキシスロマイシンは、スーパー抗原刺激した PBMC からの IL-2 産生を抑制し、PBMC の増殖を抑えるものと考えられた。

以上平成 19-21 年度の研究成果から、細菌由来のスーパー抗原が免疫細胞を刺激して免疫系の異常な活性化を促し、免疫抑制薬の治療効果を減弱させる可能性を提示した。スーパー抗原は、ヒト末梢血リンパ球を刺激して IL-2 の産生に係わるシグナル伝達系を活性化し、IL-2 産生量を増加させるが、IL-2

分解系には影響を与えないものと考えられた。ロキシスロマイシンは、スーパー抗原刺激した PBMC からの IL-2 産生を抑制し、PBMC の増殖を抑えるものと考えられた。さらに本研究の結果から、細菌感染を併発する自己免疫疾患患者に対する、ロキシスロマイシンやビタミン D3 製剤の有用性が支持された。

## 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 13 件)

- Masuda H, Tanaka S, Iwase Y, Hirano T, Utsumi H. Clinical implication of the type 1/type 2 balance of helper T cells and P-glycoprotein function in peripheral T lymphocytes of myasthenia gravis patients. *Eur J Pharmacol* 627(1-3):325-331, 2010.
- Kamogawa S, Kagami K, Maeda M, Arai K, Okubo Y, Tsuboi R, Hirano T. Suppressive efficacies of roxithromycin against human peripheral-blood mononuclear cells stimulated with *hemolytic streptococci* superantigen *Eur J Pharmacol* 602: 439-447;2009.
- Kihara Y, Matsuno N, Mijiti A, Nagao T, Takeuchi H, Unezaki S, Hirano T. Comparative study of the cellular pharmacodynamics of calcineurin inhibitors between patients with chronic renal failure awaiting renal transplantation and cirrhosis patients awaiting liver transplantation. *Cell Transplantation* 18:639-646; 2009.
- Mijiti A, Matsuno N, Takeuchi H, Unezaki S, Nagao T, Hirano T. Clinical significance of cellular pharmacodynamics of tacrolimus in living-donor liver transplantation. *Cell Transplantation* 18: 637-664; 2009.
- Sugiyama K, Isogai K, Toyama A, Satoh H, Saito K, Nakagawa Y, Tasaki M, Takahashi k, Saito N, Hirano T. Cyclosporine pharmacological efficacy estimated by lymphocyte immunosuppressant sensitivity test (LIST) before and after renal transplantation. *J Clin Pharm Ther* 34:539-545; 2009.
- Tanaka S, Nakajima, K, Hirano T, Oka K, Saito T. Suppressive potencies of calcineurin inhibitors against the mitogen-induced blastogenesis of peripheral-blood mononuclear cells of myasthenia gravis patients. *J Pharm*

*Pharmacol* 60: 1341-1346; 2008.

7. Sugiyama K, Isogai K, Toyama A, Satoh H, Saito K, Nakagawa Y, Tasaki M, Takahashi K, Saito N, Hirano T. Pharmacodynamic parameters of immunosuppressive drugs are not correlated with age, duration of dialysis, percentage of lymphocytes or lymphocyte stimulation index in renal transplant recipients. *Biol Pharm Bull* 31(11):2146-2149, 2008.
8. Taira S, Katsuyama K, Konno O, Ashizawa T, Matsuno N, Nagao T, Hirano T. Influence of bacterial superantigen TSST-1 against the anti-proliferative efficacy of immunosuppressive drugs and interleukin 2 production in peripheral blood mononuclear cells of hemodialysis patients and healthy subjects. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 30: 1-14; 2008.
9. 平野俊彦, 松野直徒, 池田寿昭, 竹内裕紀, 畝崎 榮, 虎石竜典, 奥山 清, 明石貴雄, 阿不都許庫尔 米吉提, 木原 優, 今野 理, 城島嘉磨, 赤司 勲, 平良眞一郎, 浜 耕一郎, 中村有紀, 岩本 整, 葦澤龍人, 長尾 桓 敗血症患者末梢血単核細胞のマイトゲン応答性およびグルココルチコイド感受性 *Organ Biology* 15:49-55; 2008.
10. Fukushima H, Hirano T, Oka K. *Staphylococcus aureus* superantigens decreases FKBP51mRNA expression and cell response to suppressive efficacy of glucocorticoid in human peripheral blood mononuclear: Possible implication of MAPK pathways. *Eur J Pharmacol* 570(1-3): 222-228; 2007.
11. Arai K, Uchiyama T, Okubo Y, Tsuboi R, Oka K, Hirano T. Comparative study of the effects of betamethasone butyrate propionate, vitamin D<sub>3</sub> derivatives, and cyclosporine on human lymphocyte-proliferation stimulated with a *hemolytic streptococci* derived superantigen. *Eur J Pharmacol* 571 (2-3): 222-230; 2007.
12. Tanaka S, Hirano T, Saitoh T, Wakata N, Oka K. P-glycoprotein function in peripheral blood mononuclear cells of myasthenia gravis patients treated with tacrolimus. *Biol Pharm Bull* 30: 291-296; 2007.
13. 福島悠代, 平野俊彦, 住田治子, 小宅 慎一, 坪井 良治, 岡 希太郎 アトピー性皮膚炎患者における末梢血単核細胞の免疫抑制薬感受性と黄色ブドウ球菌由来スーパー抗原抗体価との関連 *臨床薬理* 38:103 - 107;2007.

[学会発表] (計 6 件)

1. 谷口雅彦, 竹内裕紀, 畝崎 榮, 奥山 清, 明石貴雄, 松野直徒, 木原 優, 今野 理, 城島嘉磨, 平良眞一郎, 濱耕一郎, 中村有紀, 岩本 整, 葦澤龍人, 長尾 桓, 平野俊彦 腎移植の薬物療法管理/ステロイドを安全に減量する検査方法の開発 日本薬学会第 129 年会 2009 年 3 月京都
2. 山田奈緒, 中島佳奈子, 田中祥子, 増田眞之, 井戸信博, 大塚敬男, 西田昌史, 内海裕也, 平野俊彦 重症筋無力症患者末梢血 T 細胞における P 糖タンパク質機能および Th1/Th2 バランスに免疫抑制薬物療法が及ぼす影響 日本薬学会第 129 年会 2009 年 3 月京都
3. 谷口雅彦, 竹内裕紀, 畝崎 榮, 虎石竜典, 奥山 清, 明石貴雄, 松野直徒, 木原 優, 今野 理, 城島嘉磨, 平良眞一郎, 濱耕一郎, 中村有紀, 岩本 整, 葦澤龍人, 長尾 桓, 平野俊彦 腎移植患者がステロイドを安全に減量・離脱するための薬力学的指標の検討 日本薬学会第 129 年会 2009 年 3 月京都
4. 森崎裕哉, 山田奈緒, 中島佳奈子, 田中祥子, 増田眞之, 井戸信博, 大塚敬男, 西田昌史, 平野俊彦, 内海裕也 重症筋無力症患者 B 細胞の活性化に免疫抑制薬が及ぼす影響 第 29 回日本臨床薬理学会年会 2008 年 12 月 東京
5. 田中祥子, 山田奈緒, 中島佳奈子, 増田眞之, 井戸信博, 大塚敬男, 西田昌史, 平野俊彦, 内海裕也 重症筋無力症患者末梢血 T 細胞における P 糖タンパク質機能にステロイド治療が及ぼす影響 第 29 回日本臨床薬理学会年会 2008 年 12 月 東京
6. 山田奈緒, 中島佳奈子, 田中祥子, 増田眞之, 井戸信博, 大塚敬男, 西田昌史, 内海裕也, 平野俊彦 重症筋無力症患者の末梢血単核細胞における P 糖タンパク質機能および制御性 T 細胞が治療に及ぼす影響 医療薬学フォーラム 2008/第 16 回クリニカルファーマシーシンポジウム 2008 年 7 月 東京

[その他]

ホームページ等

Hirano T.

Immunosuppressant pharmacodynamics and individualized medicine - Scirus Topic Pages

[http://topics.scirus.com/Immunosuppressant\\_pharmacodynamics\\_and\\_individualized\\_medicine.html](http://topics.scirus.com/Immunosuppressant_pharmacodynamics_and_individualized_medicine.html) April 2008

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平野 俊彦 (HIRANO TOSHIHIKO)  
東京薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号：90173252

(2) 研究分担者

松野 直徒 (MATSUNO NAOTO)  
東京医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：00231598  
(平成19年度のみ)

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：