

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：17102

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01034

研究課題名 移植腎組織中のCYP3A5遺伝子多型と腎組織中タクロリムス濃度との関連性の解明

研究代表者

重松 智博 (SHIGEMATSU, TOMOHIRO)

九州大学・大学病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：本研究では、腎移植患者の拒絶反応抑制薬であるタクロリムスの血中および腎組織中濃度の関係性、CYP3A5遺伝子多型がタクロリムス濃度に与える影響について検討を行った。

その結果、血中および腎組織中タクロリムス濃度間には正の相関関係が認められ、移植腎組織中濃度は血中濃度の影響を受けていることが明らかとなった。一方で、移植腎に発現するCYP3A5遺伝子型の違いによる血中および腎組織中タクロリムス濃度への影響は認められなかった。また、移植腎に発現するCYP3A5遺伝子型の違いによる腎移植後の拒絶反応の発生率にも差は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた結果から、血中タクロリムス濃度が概ね腎組織中の薬物濃度を反映しており、腎移植患者で幅広く行われているタクロリムスの薬物血中濃度モニタリングの重要性が再確認された。また、移植腎に発現するCYP3A5遺伝子型は薬物濃度や移植後の拒絶反応の発生率に影響を与えないことが明らかとなった。

これら本研究で得られた新たな知見は、今後のタクロリムス研究を進め、腎移植成績をさらに向上させる上で重要な情報になると考えられる。

研究分野：臨床薬理学

キーワード：腎移植 タクロリムス 遺伝子多型 薬物濃度

1. 研究の目的

タクロリムスは腎移植後の免疫抑制療法において欠かすことのできない薬物であり、薬物濃度が低ければ移植腎に対する拒絶反応が生じ、高ければ腎障害が惹起され移植腎が障害される。そのため、腎移植患者に対するタクロリムスの投与では、血中濃度測定に基づいた厳密な用量調節が行われている。一方、タクロリムスの血中濃度が目標域内でコントロールされているにも関わらず、腎障害や拒絶反応が発生する症例も少なくない。この一要因として、適切にコントロールされたタクロリムスの血中濃度が移植腎組織中の薬物濃度に反映されないことで、腎障害や拒絶反応の発生リスクが高まっている可能性も指摘されている (Noll BD et al. *Ther Drug Monit*, 35: 617-623, 2013)。この点で重要と考えられるのがタクロリムスの主な薬物代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) 3A5 の存在である。CYP3A5 は肝臓に多く発現しており、肝臓における薬物代謝が血中タクロリムス濃度に影響を及ぼしている。一方で、CYP3A5 の一部が腎臓に発現していることも知られており、腎臓における薬物代謝が腎組織中のタクロリムス濃度に影響することも報告されている。さらに、CYP3A5 には遺伝子多型が存在しており、遺伝子型によって患者個々のタクロリムス代謝能に大きな差があるため、薬物濃度にばらつきが生じることも報告されている。

そこで本研究では、腎移植患者における血中および腎組織中タクロリムス濃度の関係性、および CYP3A5 遺伝子多型がタクロリムス濃度に与える影響について検討を行い、腎障害や拒絶反応の回避に向けたタクロリムスの個別化投与設計につながる知見を得ることで、腎移植成績のさらなる向上を目指す。

2. 研究成果

本研究では 2014 年 8 月以降に九州大学病院で腎移植術を受けた患者のうち、病理検査用に採取した腎生検組織の余剰分を入手できた患者を対象とした。CYP3A5 遺伝子多型は、患者の血液や腎組織から AllPrep DNA/RNA/Protein Mini Kit (QIAGEN 社) を用いて DNA を抽出し、LightCycler Nano (ロシュ・ダイアグノスティクス社) を用いて測定した。同時に、電子カルテからタクロリムスの血中濃度、腎移植後の拒絶反応に関する情報を抽出し解析に用いた。

検討の結果、血中および腎組織中タクロリムス濃度間には正の相関関係が認められ、移植腎組織中濃度は血中濃度の影響を受けていることが明らかとなった。一方で、移植腎に発現する CYP3A5 遺伝子型の違いによる血中および腎組織中タクロリムス濃度への影響は認められなかった。また、移植腎に発現する CYP3A5 遺伝子型の違いによる腎移植後の拒絶反応の発生率にも差は認められなかった。

本研究で得られた結果から、血中タクロリムス濃度が概ね腎組織中の薬物濃度を反映しており、腎移植患者で幅広く行われているタクロリムスの薬物血中濃度モニタリングの重要性が再確認された。また、移植腎に発現する CYP3A5 遺伝子型は薬物濃度や移植後の拒絶反応の発生率に影響を与えないことが明らかとなった。これら本研究で得られた新たな知見は、今後のタクロリムス研究を進め、腎移植成績をさらに向上させる上で重要な情報になると考えられる。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Zhang Mengyu, Tajima Soichiro, Shigematsu Tomohiro, Fu Rao, Noguchi Hiroshi, Kaku Keizo, Tsuchimoto Akihiro, Okabe Yasuhiro, Egashira Nobuaki, Masuda Satohiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Donor CYP3A5 Gene Polymorphism Alone Cannot Predict Tacrolimus Intrarenal Concentration in Renal Transplant Recipients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2976 ~ 2976
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21082976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shigematsu Tomohiro, Suetsugu Kimitaka, Yamamoto Nanae, Tsuchiya Yuichi, Masuda Satohiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Comparison of 4 Commercial Immunoassays Used in Measuring the Concentration of Tacrolimus in Blood and Their Cross-Reactivity to Its Metabolites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 400 ~ 406
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FTD.0000000000000696	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fu Rao, Tajima Soichiro, Shigematsu Tomohiro, Zhang Mengyu, Tsuchimoto Akihiro, Egashira Nobuaki, Ieiri Ichiro, Masuda Satohiro	4. 巻 341
2. 論文標題 Establishment of an experimental rat model of tacrolimus-induced kidney injury accompanied by interstitial fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicology Letters	6. 最初と最後の頁 43 ~ 50
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.toxlet.2021.01.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 重松智博、田島壮一郎、張夢雨、末次王卓、岡部安博、増田智先、江頭伸昭
2. 発表標題 腎移植患者におけるタクロリムスの移植腎組織濃度に及ぼすCYP3A5遺伝子多型の影響
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------