

氏 名	はし だ とおる 橋 田 亨
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1763 号
学位授与の日付	平 成 13 年 11 月 26 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Pharmacokinetic and prognostic significance of intestinal MDR1 expression in recipients of living-donor liver transplantation (生体肝移植患者の薬物体内動態及び予後における小腸 P-糖蛋白質 (MDR1) の意義)
論文調査委員	(主 査) 教 授 山 岡 義 生 教 授 和 田 洋 已 教 授 乾 賢 一

論 文 内 容 の 要 旨

カルシニューリン阻害剤であるタクロリムスは、臓器移植後の免疫抑制療法において中心的な役割を果たしている。タクロリムスは、体内動態の個体差が大きいため、至適投与量設定を目的とした頻回な血中濃度モニタリングが実施されているが、予後に直接影響する感染症の合併や、重篤な副作用を回避しきれない場合がある。生体に投与されたタクロリムスは、主として肝臓に発現する薬物代謝酵素チトクロム P450 IIIA4 (CYP3A4) によって代謝され、代謝物及び未変化体は薬物トランスポーター P-糖蛋白質を介して胆汁中に排泄される。また、CYP3A4 や P-糖蛋白質は、小腸粘膜にも発現しており薬物の吸収過程における代謝・排泄を媒介することによって吸収障壁として機能することから、経口投与されたタクロリムスの血中濃度を支配する重要な生体因子として位置づけられている。従って、小腸の CYP3A4 や P-糖蛋白質の発現変動や個体差に関する情報は、タクロリムスの個別投与設計を行う上で有用な指標になると考えられる。そこで本研究では、生体肝移植手術時の胆管再建の際に切除される小腸組織片を用いて、患者個々の P-糖蛋白質及び CYP3A4 発現量を定量的に解析し、得られた結果とタクロリムス体内動態を比較解析した。さらに、これら蛋白質の発現量と予後の関係についても検討を加えた。

P-糖蛋白質及び CYP3A4 の検出には、ウエスタンブロッティングによる蛋白レベルの解析及び、拮抗 PCR 法による mRNA レベルの解析を使用した。生体肝移植患者から得られた小腸粘膜をサンプルとして、P-糖蛋白質/MDR1mRNA 及び CYP3A4mRNA を同時定量し、ウエスタンブロッティングにより検出した蛋白発現量と比較したところ、良好な相関が得られた。そこで、経口投与のみでタクロリムスの血中濃度をコントロールしていた48症例を対象とし、mRNA レベルでの検討を行った。その結果、小腸 P-糖蛋白質並びに CYP3A4 の発現量には、大きな個体差が認められ、その変動域は P-糖蛋白質で約100倍、CYP3A4 で約1,000倍であることが示された。生体肝移植術直後の7日間における患者個々のタクロリムス血中濃度/経口投与量比 (C/D) と P-糖蛋白質及び CYP3A4 の発現量との比較解析を行った結果、タクロリムスの C/D 比と P-糖蛋白質発現量との間に良好な逆相関関係が見られたが、CYP3A4 発現量との間には相関がなかった。また、患者群を mRNA 発現量の平均値で2群に分け比較解析したところ、タクロリムスの有効血中濃度を得るために、P-糖蛋白質の高発現群は低発現群の約2倍の投与量を必要とした。次に、P-糖蛋白質および CYP3A4 の発現量と予後の関係についてカプラン-マイヤー法による解析を行ったところ、P-糖蛋白質の低発現群では高発現群と比較して有意に生存率の高いことが判明した。一方、CYP3A4 に基づいた患者群間の比較において有意差は認められなかった。

以上の結果より、小腸 P-糖蛋白質の発現量は、タクロリムス体内動態及び予後の予測因子として有用であることが示唆された。小腸 P-糖蛋白質発現量に基づいたタクロリムス投与の個別化は、本剤の有効性・安全性の確保とともに移植成績向上の一助に成り得ると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

免疫抑制剤タクロリムスは、体内動態の個体差が大きいため最適投与量の設定が困難とされている。申請者は、小腸粘膜

に発現する代謝酵素 CYP3A4 及び薬物トランスポータ P-糖蛋白質 (MDR1) が、タクロリムスの吸収障壁として機能する可能性に着目し、生体肝移植の胆管再建時に切除される小腸組織片を用いて、これら蛋白の発現量とタクロリムス体内動態との相関解析を行った。

生体肝移植患者48例を対象として、術後のタクロリムス血中濃度／経口投与量比 (C/D) と P-糖蛋白質及び CYP3A4 の発現量とを比較解析した結果、タクロリムスの C/D 比と P-糖蛋白質発現量との間に良好な逆相関関係が認められたが、CYP3A4 発現量との間には相関がなかった。また、P-糖蛋白質の高発現群では、タクロリムスの至適血中濃度を得るために高投与量を必要とすることが明らかとなった。さらに、患者の予後について統計的解析を行った結果、P-糖蛋白質の低発現群では高発現群と比較して有意に生存率の高いことが示された。これらの結果から、生体肝移植患者における小腸 P-糖蛋白質の発現量は、タクロリムス体内動態を支配する吸収制御因子として有用な指標となること、さらに予後の予測因子としても重要であることが判明した。

以上の研究は、生体肝移植患者におけるタクロリムス体内動態の個体間変動機構の解明に貢献し、薬物治療学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成13年10月1日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。