

課題番号	LS073
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	移植肝障害のバイオマーカー創製
研究機関・ 部局・職名	京都大学・医学部附属病院・講師
氏名	増田智先

1. 当該年度の研究目的

生体肝移植患者由来の術時肝生検組織、術後の末梢血、胆汁など様々な生体試料を用いて、術後合併症である拒絶反応、胆管炎、ウイルス性肝炎などによる移植肝障害を検出するためのバイオマーカーの同定と、臨床応用を目指している。平成23年度では560例の既取得検体並びに72例の新規生体肝移植患者を対象に症例評価を行うとともに、マイクロアレイ解析による遺伝子発現プロファイルの取得とプロテインビーズアレイを用いた分泌タンパク質の網羅的解析を行う。さらに、得られたデータのインフォマティクス解析を行い、バイオマーカー候補分子の絞り込みを目的とした。

2. 研究の実施状況

(1) 移植肝障害のバイオマーカー同定

肝臓の炎症に関係するいくつかのタンパク質(A群)について、移植肝の障害にともなってその胆汁中に出てくる濃度が数倍に上昇することを見出した。次に、A群タンパク質の胆汁中濃度と良好な相関関係を示す一部のタンパク質(B群)が血中に存在することを見つけた。すなわち、肝臓移植患者の血中のB群タンパク質濃度を調べることで、移植された肝臓の状態、特に異物解毒能の変化を正確に捉えることができると期待される。

(2) C型肝炎再燃に対するインターフェロン治療への感受性関連因子の同定

肝臓移植術時の肝組織(健常ドナー由来)を用いた遺伝子発現プロファイルの検討を進めた。術後にC型肝炎ウイルス(HCV)の増加が見られなかった患者、増加したもののインターフェロン治療が効果的であった患者、無効だった患者など数種に分類し、それぞれにおいて特徴的な遺伝子を抽出した。その結果、C型肝炎再発後のインターフェロン治療効果に異物解毒に関わる遺伝子(C群)の差異が影響することを見出した。術時の肝組織から発見された15種類近くの遺伝子のうち5種類についてそれぞれの遺伝子を単離し、個々の機能についてヒト肝臓由来の培養細胞を用いた検討を進めている。

(3) 薬剤性腎障害マーカーの同定

肝臓と腎臓は機能的に「解毒」という面が共通していることから、肝臓移植患者における薬剤性腎障害は引き続き移植肝障害の発症に繋がる重要な問題である。過去2年間に生体肝移植治療を受けた成人症例を対象に術後の尿サンプルを収集したところ、Dという尿中タンパク質が免疫抑制薬タクロリ

ムスによる腎障害を予測するためのバイオマーカーであることを突き止めた。これまで 10 種類程度の尿中タンパク質が急性腎障害を予測するバイオマーカーの候補として世界中で検討が進められているが、D を除くタンパク質についてはタクロリムスによる急性腎不全発症と関連性を示さなかった。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 10 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yano I, <u>Masuda S</u>, Egawa H, Sugimoto M, Fukudo M, Yoshida Y, Hashi S, Yoshizawa A, Ogura Y, Ogawa K, Mori A, Kaido T, Uemoto S & Inui K: Significance of trough monitoring for tacrolimus blood concentration and calcineurin activity in adult patients undergoing primary living-donor liver transplantation. <i>Eur J Clin Pharmacol</i>, 68 (3): 259-266 (2012). 2. 端 幸代, 増田智先, 山本 崇, 吉田優子, 矢野育子, 海道利実, 上本伸二, 桂 敏也, 乾 賢一: タクロリムス血中濃度測定法の差異に関する臨床的評価: MEIA、CLIA、ACMIA、EMIT 間の比較検討. <i>移植</i> 47 (1) 75-81 (2012) 3. Shibata M, Hashi S, Nakanishi H, <u>Masuda S</u>, Katsura T & Yano I: Detection of 22 antiepileptic drugs by ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry applicable to routine therapeutic drug monitoring. <i>Biomed Chromatogr</i>: (2012). 4. Toyama K, Yonezawa A, <u>Masuda S</u>, Osawa R, Hosokawa M, Fujimoto S, Inagaki N, Inui K & Katsura T: Loss of multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) is associated with metformin-induced lactic acidosis. <i>Br J Pharmacol</i>: (2012). 5. Ho G, Yonezawa A, <u>Masuda S</u>, Inui K, Sim KG, Carpenter K, Olsen RK, Mitchell JJ, Rhead WJ, Peters G & Christodoulou J: Maternal riboflavin deficiency, resulting in transient neonatal-onset glutaric aciduria Type 2, is caused by a microdeletion in the riboflavin transporter gene GPR172B. <i>Hum Mutat</i>, 32 (1): E1976-1984 (2011) 6. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, <u>Masuda S</u>, Inui K & Chiba T: Tacrolimus therapy as an alternative to thiopurines for maintaining remission in patients with refractory ulcerative colitis. <i>J Clin Gastroenterol</i>, 45 (6): 526-530 (2011) <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 増田智先: 【腎障害をきたす全身性疾患-最近の進歩】 トピックス その他 薬剤性腎障害. <i>日本内科学会雑誌</i> 100 (5): 1336-1343 (2011). <p>(未掲載) 計 3 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kajiwara M, <u>Masuda S</u>, Watanabe S, Terada T, Katsura T, Inui KI. Renal tubular secretion of varenicline by multidrug and toxin extrusion (MATE) transporters. <i>Drug Metab Pharmacokinet</i>. 2012 (査読有り) 2. 増田智先: 【がん疼痛の管理】 高齢者における非オピオイド系鎮痛薬の使用と注意. <i>薬局</i>, 5 月号 in press (査読無し) 3. 増田智先: 【個別化薬物療法】 最新の知見・臨床での実際 タクロリムス. <i>月刊薬事</i>, 6 月号 in press (査読無し)
<p>会議発表 計 38 件</p>	<p>専門家向け 計 38 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Satohiro Masuda</u> “Tubular Drug Transporters in Progressive Renal Failure”: 第 4 回 Asia Pacific Regional ISSX Meeting (National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, 2011.04.22-25) Symposium: Impact of Disease States on Drug Disposition Involving Transporters: invited 2. <u>Satohiro Masuda</u> “New urinary biomarkers after drug-induced nephrotoxicity” 国立台湾大学病院内科部腎臓科 (Dr. Shuei-Liong Lin) 講演会 (2011.04.25) : invited 3. 増田智先「腎有機イオントランスポータの機能特性と薬剤性腎障害発現との関連」: 第 18 回 HAB 研究機構学術年会 (昭和大学上条講堂, 2011.05.20-21) シンポジウム I: 「トランスポーターからみた医薬品安全性評価」 招聘 4. 増田智先, 米澤 淳, 桂 敏也 「シスプラチン誘発性腎障害における有機カチオントランスポータ群の役割」: 第 54 回日本腎臓学会学術総会 (パシフィコ横浜, 2011.06.1-3) ワークショップ 1 「腎疾患・病態の理解を目指すトランスポーター遺伝子改変動物の利用」 招聘 5. 中川俊作, 増田智先, 西原久美子, 桂 敏也 「慢性腎不全時の近位尿細管遺伝子発現に対する mTOR 阻害薬の影響」: 第 54 回日本腎臓学会学術総会 (パシフィコ横浜, 2011.06.1-3) 一般口演

6. 梶原望渡、増田智先、渡部辰悟、寺田智祐、桂 敏也、乾 賢一「禁煙補助薬バレニクリンの尿細管分泌における MATE の役割」：第 54 回日本腎臓学会学術総会（パシフィコ横浜、2011.06.1-3）一般ポスター
7. 増田智先「免疫抑制薬の TDM 標準化に向けた中間報告」第 28 回日本 TDM 学会・学術大会（2011.6.18-19、広島国際会議場、広島市）シンポジウム 1「TDM 学会ガイドライン策定委員会中間報告」招聘
8. 河合知喜、増田智先、西岡由貴、端 幸代、杉本充弘、矢野育子、桂 敏也、秦 浩一郎、小倉靖弘、海道利実、上本伸二「タクロリムス血中濃度管理における脳死全肝移植と生体肝移植との比較」第 28 回日本 TDM 学会・学術大会（2011.6.18-19、広島国際会議場、広島市）一般ポスター
9. 端 幸代、矢野育子、増田智先、柴田茉衣、中西晴香、桂 敏也、松本理器、池田昭夫、高橋良輔「新規抗てんかん薬ラモトリギンの血中濃度測定と相互作用に関する検討」第 28 回日本 TDM 学会・学術大会（2011.6.18-19、広島国際会議場、広島市）一般口演
10. 増田智先「尿中バイオマーカーの探索と応用」：シンポジウム 4「腎機能低下患者における薬物の適正使用に向けて」医療薬学フォーラム 2011（2011.7.9-10、旭川市民文化会館/旭川グランドホテル、旭川市、北海道）招聘
11. 端 幸代、増田智先、河合知喜、山本 崇、西岡由貴、矢野育子、桂 敏也「タクロリムス血中濃度測定の精度管理における人種の影響」（2011.7.9-10、旭川市民文化会館/旭川グランドホテル、旭川市、北海道）一般ポスター
12. 細川実緒、矢野育子、土生康司、深津祥央、小林政彦、山田和司、増田智先、桂 敏也「薬学 6 年制における病院実務実習の評価：学生に対するアンケート調査及び実習記録から」（2011.7.9-10、旭川市民文化会館/旭川グランドホテル、旭川市、北海道）一般ポスター
13. Atsushi Yonezawa, Yoshiaki Yao, Hiroki Yoshimatsu, Satohiro Masuda, Toshiya Katsura and Ken-ichi Inui “Identification and functional characterization of novel riboflavin transporters RFTs”: BioMedical Transporters 2011（2011.8.7-11、Congress Center, Grindelwald, Switzerland）一般ポスター
14. 増田智先「臓器移植患者における免疫抑制薬の個別化」日本 TDM 学会第 35 回セミナー（2011.9.10、大分県薬剤師会館 3F 研修室）招聘
15. 増田智先：教育講演 4「薬剤性腎障害と尿細管薬物輸送機構」第 41 回日本腎臓学会西部学術大会（2011.9.30-10.1、あわぎんホール、徳島市）招聘
16. 石橋直哉、尾上雅英、増田智先、池見泰明、榎藤直人、小林政彦、桂 敏也「イリノテカンによる副作用の発現回避に対する UGT1A1 遺伝子多型解析の有用性」第 21 回日本医療薬学会年会（2011.10.1-2、神戸国際展示場ほか、神戸市）一般口演
17. Satohiro Masuda: Round Table 5「Urinary biomarkers for early detection of drug-induced nephrotoxicity」第 12 回国際 TDM 会議（12th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (IATDMCT)）（2011.10.1-6、Kultur- und Kongresszentrum Liederhalle GmbH (KKL)、Stuttgart, Germany）invited
18. Miwa Uesugi, Satohiro Masuda, Mio Hosokawa, Haruka Shinke, Tomoki Kawai, Ikuko Yano, Koichiro Hata, Yasuhiro Ogura, Toshimi Kaido, Shinji Uemoto “Association between biliary concentration of 13-O-demethylated tacrolimus and clinical course in liver transplant patients” 第 12 回国際 TDM 会議（12th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (IATDMCT)）（2011.10.1-6、Kultur- und Kongresszentrum Liederhalle GmbH (KKL)、Stuttgart, Germany）一般ポスター、selected for oral presentation
19. Ikuko Yano, Satohiro Masuda, Hiroto Egawa, Mitsuhiro Sugimoto, Masahide Fukudo, Yuko Yoshida, Sachiyo Yasuda, Toshimi Kaido, Shinji Uemoto, Ken-ichi Inui “Significance of trough monitoring of tacrolimus blood concentration and calcineurin activity in living-donor liver transplant patients” 第 12 回国際 TDM 会議（12th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (IATDMCT)）（2011.10.1-6、Kultur- und Kongresszentrum Liederhalle GmbH (KKL)、Stuttgart, Germany）一般ポスター
20. 増田智先、端 幸代「タクロリムスの血中濃度測定の精度管理と評価：2011」第 47 回日本移植学会総会（2011.10.4-6、仙台国際センター、仙台市）一般口演
21. 増田智先「尿中バイオマーカーの探索と薬剤性腎障害検出のための応用」埼玉医科大学国際医療センター臨床腫瘍科・腫瘍内科セミナー（2011.10.21、日高市、埼玉県）招聘
22. 米澤 淳、増田智先、乾 賢一、桂 敏也「白金系抗がん剤の腎毒性発現における有機カチオントランスポータの役割」第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会（2011.10.22、神戸学院大学ポートアイランドキャンパス、神戸市）一般口演
23. 土本彩未、佐藤朋子、新家 遥、細川実緒、上杉美和、桂 敏也、秦 浩一郎、小倉靖弘、海道利実、上本伸二、増田智先 「肝臓移植患者におけるタクロリムス誘発性腎障害の評価法に

様式19 別紙1

	<p>関する検討」第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会（2011.10.22、神戸学院大学ポートアイランドキャンパス、神戸市）一般ポスター</p> <p>24. 新家 遥、中川俊作、桂 敏也、<u>増田智先</u>「薬剤性腎障害の新しい非侵襲バイオマーカーとしての尿中 Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)の有用性に関する検討」第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会（2011.10.22、神戸学院大学ポートアイランドキャンパス、神戸市）一般ポスター</p> <p>25. 千代健介、中川俊作、桂 敏也、<u>増田智先</u>「高度タンパク尿モデルラットにおける腎尿細管有機イオントランスポーター群の機能変動」第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会（2011.10.22、神戸学院大学ポートアイランドキャンパス、神戸市）一般ポスター</p> <p>26. Shunsaku Nakagawa, Kumiko Nishihara, <u>Satohiro Masuda</u> “Roles of mTOR pathway on autophagy in the proximal tubular epithelial cells of rat kidneys” ASN Kidney Week 2011（2011.11.8-13、Pennsylvania Convention Center、Philadelphia、USA）一般ポスター</p> <p>27. Shunsaku Nakagawa, Kumiko Nishihara, Toshiya Katsura, <u>Satohiro Masuda</u> “Involvement of the activated mTOR pathway in downregulation of membrane transporters in proximal tubules of chronic renal failure rats” 日本薬物動態学会第 26 回年会（2011.11.16-18、広島国際会議場、広島市）一般口演</p> <p>28. Kensuke Chiyo, Shunsaku Nakagawa, Toshiya Katsura, <u>Satohiro Masuda</u> “Impaired luminal efflux of ionic drugs caused by continuous proteinuria” 日本薬物動態学会第 26 回年会（2011.11.16-18、広島国際会議場、広島市）一般口演</p> <p>29. 遠山佳奈、米澤 淳、<u>増田智先</u>、矢野育子、大澤理代、細川雅也、藤本新平、稲垣暢也、乾 賢一、桂 敏也「メトホルミンの PK/PD における MATE の役割」第 33 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム（2011.11.24-25、岡山大学創立五十周年記念館、岡山市）一般口演</p> <p>30. 西岡由貴、<u>増田智先</u>、丸山志穂子、河合知喜、端 幸代、矢野育子、桂 敏也、松浦 稔、仲瀬裕志、千葉 勉「難治性潰瘍性大腸炎のタクロリムス治療における大腸粘膜の MDR1 発現量と CYP3A5 遺伝子多型の影響」第 32 回日本臨床薬理学会年会（2011.12.1-3、アクトシティ浜松、浜松市）一般口演</p> <p>31. 柴田茉衣、端 幸代、<u>増田智先</u>、桂 敏也、池田昭夫、松本理器、高橋良輔、矢野育子「難治性てんかん患者のクロバザム治療における CYP2C19 遺伝子多型の寄与」第 32 回日本臨床薬理学会年会（2011.12.1-3、アクトシティ浜松、浜松市）一般口演</p> <p>32. 古俣孝明、<u>増田智先</u>、桂 敏也、中村敏明、政田幹夫「β-グルクロニダーゼを介したミコフェノール酸代謝物 (MPAG) の脱抱合反応におけるシプロフロキサシン併用の影響」第 32 回日本臨床薬理学会年会（2011.12.1-3、アクトシティ浜松、浜松市）一般口演</p> <p>33. 新家 遥、中川俊作、池見泰明、桂 敏也、富樫庸介、金 永学、三嶋理晃、市村隆治、Joseph V. Bonventre、<u>増田智先</u>「Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1)の薬剤性腎障害を反映する尿中バイオマーカーとしての有用性評価」第 32 回日本臨床薬理学会年会（2011.12.1-3、アクトシティ浜松、浜松市）一般口演</p> <p>34. <u>増田智先</u>「肝臓移植患者における免疫抑制薬のモニタリング」旭川医科大学附属病院薬剤部セミナー（2012.1.19、旭川医科大学附属病院薬剤部、旭川市、北海道）招聘</p> <p>35. 米澤 淳、<u>増田智先</u>、桂 敏也「H⁺/有機カチオンアンチポータ MATE1 の機能低下による副作用発現の増強」：シンポジウム S35 第 7 回若手が拓く新しい薬剤学-代謝酵素・トランスポーター分子論に基づいた薬物間相互作用予測-、日本薬学会第 132 年会（2012.3.28-31、北海道大学ほか、札幌市）招聘</p> <p>36. 杉本充弘、<u>増田智先</u>、河合知喜、端 幸代、矢野育子、桂 敏也、秦 浩一郎、岡本晋弥、海道利実、上本伸二「慢性拒絶反応を呈した肝移植患者におけるシロリムスの臨床効果」日本薬学会第 132 年会（2012.3.28-31、北海道大学ほか、札幌市）一般口演</p> <p>37. 本山慎也、佐藤朋子、米澤 淳、桂 敏也、<u>増田智先</u>「ヒト腎 H⁺/有機カチオンアンチポータ hMATE1 及び hMATE2-K と相互作用を示す化合物の構造的特徴の検討」日本薬学会第 132 年会（2012.3.28-31、北海道大学ほか、札幌市）一般口演</p> <p>38. 山本 崇、谷口理沙、<u>増田智先</u>、矢野育子、桂 敏也、近藤忠一、高折晃史「造血幹細胞移植患者におけるミコフェノール酸の血中濃度モニタリング」日本薬学会第 132 年会（2012.3.28-31、北海道大学ほか、札幌市）一般ポスター</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書</p> <p>計 0 件</p>	

様式19 別紙1

<p>産業財産権 出願・取得状 況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>「科学・技術フェスタ in 京都 2011」に出席し、研究プロジェクト内容とその関連を一般市民にプロモーションした(12月17日、国立京都国際会館、京都市)</p> <p>【科学・技術フェスタ全体の参加者】 12月17日:2,900名、12月18日:2,190名(5,090名/2日間)</p> <p>【京都大学ブースへの来場者】 12月17日:74名、12月18日:101名(175名/2日間)</p> <p>【実施内容の概要】</p> <p>「肝臓の不具合をキャッチするために」というタイトルで一般参加者と face to face で話しました。肝臓の役割、不具合とは何か、肝臓移植治療について、なぜ不具合がおきるのか、治療するにはどうすれば良いのか、治療以前にどこがどう悪いのかを正確にキャッチしなければならない、それを間違えると生命が危険となる、等多岐に渡るディスカッションとなりました。対応した方の職業は、女子高校生2名、男子高校生4名、雑誌編集に携わる女性1名、職業はわかりませんがご自身の肝臓に不安をお持ちの方が6名程(皆さん40～50歳代)、70歳代のC型肝炎ウイルス治療を行われている方(1名)など様々で、13時～16時の間に13名の方とお話しすることができた。一様に、肝臓病とその治療の大切さ、治療を始まる前の正確な診断の重要性、それを可能にする本研究目標の位置づけを深く理解いただいたと思われまます。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

特になし

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	122,000,000	46,560,000	0	75,440,000	0
間接経費	36,600,000	13,968,000	0	22,632,000	0
合計	158,600,000	60,528,000	0	98,072,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	46,560,000	0	0	46,560,000	45,279,451	1,280,549	0
間接経費	13,968,000	0	0	13,968,000	3,443,625	10,524,375	0
合計	60,528,000	0	0	60,528,000	48,723,076	11,804,924	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	31,070,369	ハイスループット高分解能型自動細胞解析装置、細胞侵潤解析装置、実験試薬、遺伝子解析ソフト、株化細胞、実験用ラット、網羅的遺伝子発現解析プローブ
旅費	904,340	研究成果発表旅費(日本臨床薬理学会)等
謝金・人件費等	10,780,742	博士研究員人件費、特定薬剤師人件費、技術補佐員
その他	2,524,000	英文校正料、実験動物管理費、メタボローム解析、組織標本作製と評価料等
直接経費計	45,279,451	
間接経費計	3,443,625	
合計	48,723,076	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
リアルタイム細胞解析装置	米国Roche Applied Science	1	4,911,637	4,911,637	2011/6/28	京都大学
高分解能型自動細胞解析装置	米国ベックマン・コールター社製	1	11,156,250	11,156,250	2011/8/1	京都大学
				0		