

## 腎移植と私達の Clinical Translational Research\*

佐藤 滋

秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター

(平成 26 年 6 月 2 日掲載決定)

## Kidney Transplantation and Clinical Translational Research

Shigeru Satoh

Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital

Key words : renal transplantation, clinical research, pharmacogenomics

## はじめに

秋田大学は秋田県で唯一の腎移植施設である。秋田大学での最初の腎移植は 1975 年、姉妹間での生体腎移植であった。地方紙はこれを朗報として報じている(図 1)。1974 年から 1997 年までの 24 年間、秋田県に在住し腎移植を受けた腎不全患者数は 108 名で、仙台社会保険病院を中心に 97 名(89.8%)が県外の移植施設で腎移植を受け、その後も県外の施設に通院していた。秋田大学で腎移植を受けたのは 11 名(10.2%)であった(表 1)。この現状を打破しようと、当時泌尿器科の教授に就任したばかりの加藤哲郎現名誉教授が、隣県で細々と腎移植をしていた私に、「秋田で腎移植を」と呼びかけられ、1997 年 1 月秋田に赴任した。1 年間の準備期間を設け、1998 年 2 月 17 日腎移植を再開した。3 月には 2 例目を行い、当時の地方紙は移植希望者の声として「負担軽くなると歓迎」と報道している(図 2)。

## I. 腎移植の現状

## 1. 日本と秋田大学の腎移植数

日本の腎移植数の年別推移を図 3 に示す。欧米諸国と比較すれば極めて少ない症例数ではあるが、年々腎移植数は増加し 2011 年には 1,600 例を超えた。しかし、その増加は心臓停止下や脳死下での献腎移植ではなく、生体腎移植数が増加していることで、総数が増加している。秋田大の年別腎移植数を図 4 に示す。2002 年以降毎年 20 例前後の腎移植数を継続している。これは東北圏内第 1 位、県人口当りおよび腎不全患者人数当りの移植数は愛媛県について全国第 2 位である。

## 2. 生体腎移植数増加の要因

生体腎移植数が増加している要因は、1) 血液型不適合・抗体陽性移植、2) 夫婦間移植、3) 高齢者移植、4) 先行的腎移植、など腎移植適応の拡大と、5) 内視鏡下ドナー腎採取術の普及がある。

## 1) 血液型不適合・抗体陽性

日本の生体腎移植における血液型不適合移植の割合は、2004 年 14.6%であったのが 2009 年には 24.2%に増加している。ABO 血液型不適合移植を含む秋田大学の年別抗体陽性と非抗体陽性移植数を図 5 に示す。移植再開後 4 年目で開始した抗体陽性移植は 2003 年末で 68 例(25.6%)である。抗 CD20 抗体 rituximab で末梢 B 細胞を消失させる療法によって抗体陽性移植の成績は向上している。

Correspondence : Shigeru Satoh, M.D., Ph.D.  
Center for Kidney Disease and Transplantation,  
Akita University Hospital, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543,  
Japan  
Tel : 81-18-884-6239  
Fax : 81-18-884-6568  
E-mail : shigerus@doc.med.akita-u.ac.jp

\*平成 26 年 2 月 17 日教授就任特別記念講演

(2)

腎移植と基礎・臨床研究



(秋田魁新報、1975年6月6日)

図1. 秋田県内最初の腎移植手術報道

表1. 秋田県人移植者と移植施設  
(1974~1997)

移植機関名	移植者数	%
仙台社会保険病院	69	63.9
秋田大学	11	10.2
東京女子医大	6	5.6
東北大学	4	3.7
岩手医大	3	2.8
東邦大学	3	2.8
東大医科研	3	2.8
鷹揚郷弘前	2	1.8
その他	7	6.4
合計	108	100

(秋田腎移植友の会調査)

## 2) 夫婦間

全国の主に夫婦間で行われる非血縁者間移植率は、2004年21.3%であったが、2009年には37.2%に増加している。秋田大学の生体ドナーは夫婦間が36%であるが、2007年以降に限れば44%である(図6)。

## 3) 高齢者

日本の移植では高齢と認識される60歳以上のレシピエントは、2002年全国で34例(5.4%)であったが、2009年には207例(19.3%)に増加している。秋田大学の60歳以上のレシピエント数を図7に示す。39例

(14.7%)であるが、60歳に近い50歳代後半の移植例も多数ある。因みに日本の生体腎ドナーの最高齢者は80歳代であり、秋田大学も80歳のドナーが2名いる。

## 4) 先行的腎移植

先行的腎移植とは、透析療法を経ずに腎移植を施行することであり、年々増加している。秋田大学でも2009年から開始している(図8)。利点の多い移植適応ではあるが、いくつかの問題点もある(表2)。

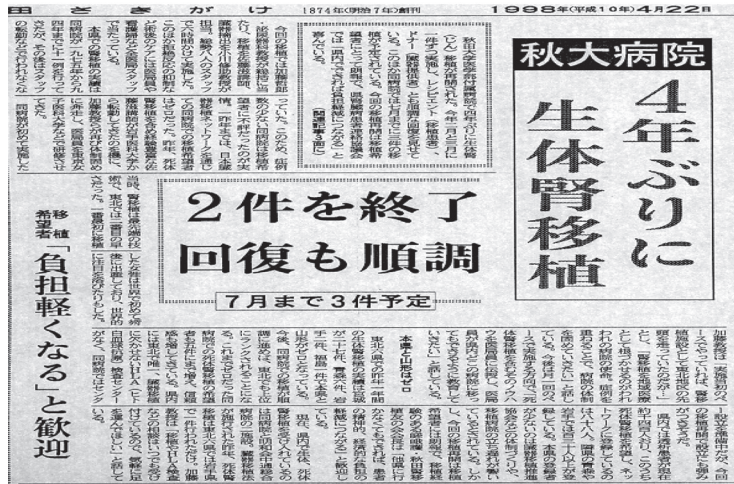
## 5) 内視鏡下ドナー腎採取術

秋田大学は他の移植施設に比べ、早期に内視鏡を用いたドナー腎採取術を開始した(図9)。その術式は次第に低侵襲性となり(図10)、現在は数cmの皮膚切開ひとつ(単孔式)で採取している<sup>1)</sup>。

## 3. 移植成績

以上のような背景から、秋田大学で腎移植を受けられる方は秋田県在住の方ばかりではなく、岩手・青森・山形からも来院されている(図11)。また、免疫抑制剤が3剤であった1998年から2004年6月までの移植と、2004年7月以降に4剤とした免疫抑制療法の移植成績を比較すると、死亡亡切り移植腎生着率が5年で88.9%から96.4%に向上している(図12)。

かつては拒絶反応が移植腎機能消失の主たる原因であったが、強力な免疫抑制薬と抑制法の開発により、長期生着例が増加している。長期生着が向上したことで、移植腎機能が維持されている状態で他疾患のため



(秋田魁新報、平成10年4月22日)

図2. 秋田大学腎移植再開の報道

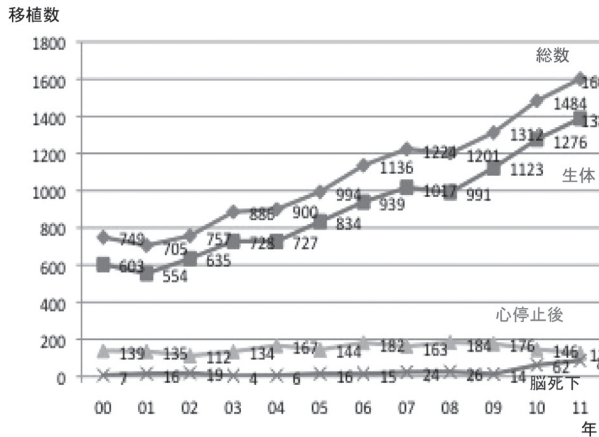


図3. 日本の腎移植数の年別推移

に死亡し、移植腎機能が廃絶する例が多くなっている。WeirとWali<sup>2)</sup>が報告しているように、移植腎は機能していながら心臓血管疾患(CVD)や悪性腫瘍、感染症によって移植患者が死亡することが、移植腎廃絶の最も多い原因である。慢性拒絶反応や移植腎症がこれに次いで多く、明らかな拒絶反応による移植腎廃絶は5%にすぎない(表3)。秋田大学でも感染症や悪性腫瘍、CVDで死亡している。免疫抑制法の改良とともに、この3大疾患の発症予防・早期発見が、今後の長期生着率向上には不可欠である。

## II. Clinical Translational Research

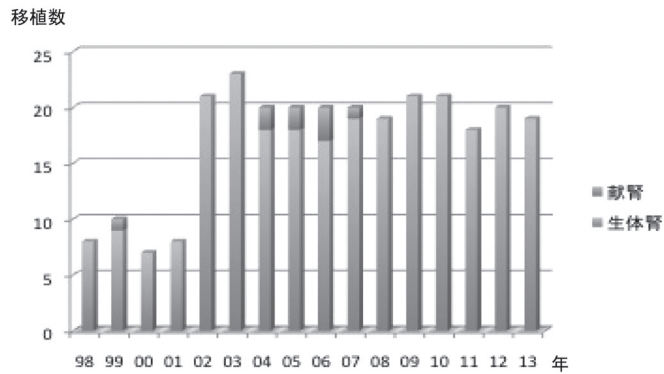
Bench-to-bedside approach, あるいは基礎から臨床までの研究, と解釈し Clinical translational research という表現を用いた。私達が行ってきた主な研究を表4に示すとともに、主だった研究成果を紹介する。

### 1. 虚血/再灌流障害

T細胞が活性化するための3つのシグナル伝達経路がある<sup>3)</sup>。抗原提示細胞(APC)とT細胞間にはSig-

(4)

腎移植と基礎・臨床研究



岩手県立胆沢病院(泌尿器医局関連施設)での腎移植開始

図4. 秋田大学の年別腎移植数 (276例)

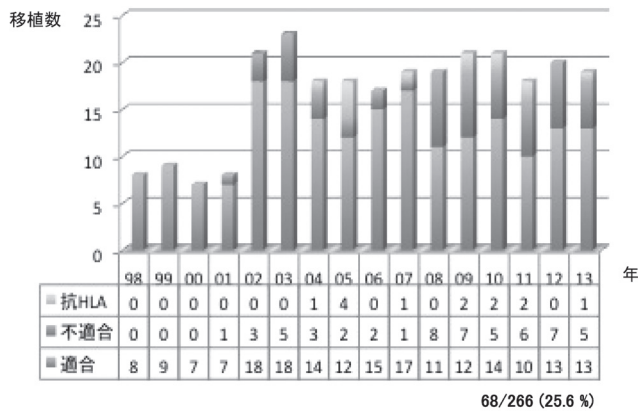


図5. 秋田大の年別抗体陽性・非陽性生体移植数

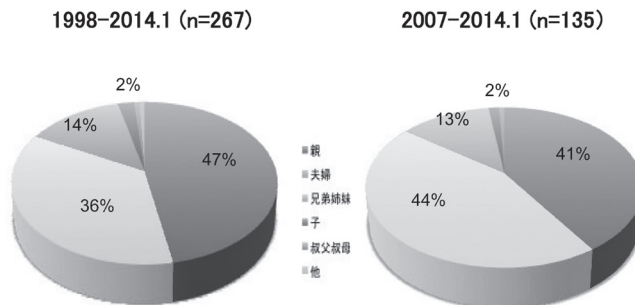


図6. 秋田大学生体ドナー (267例)

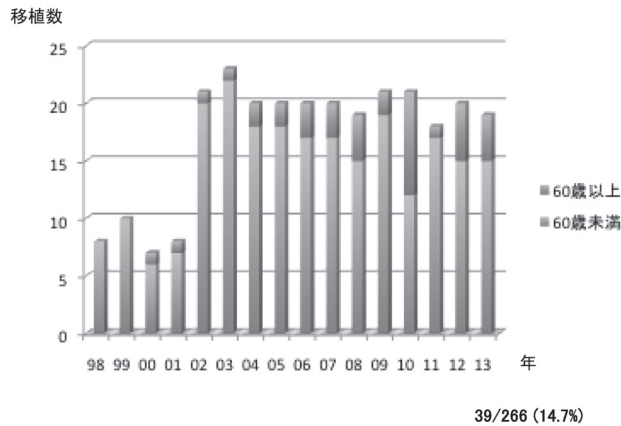


図7. 秋田大の60歳以上レシピエント

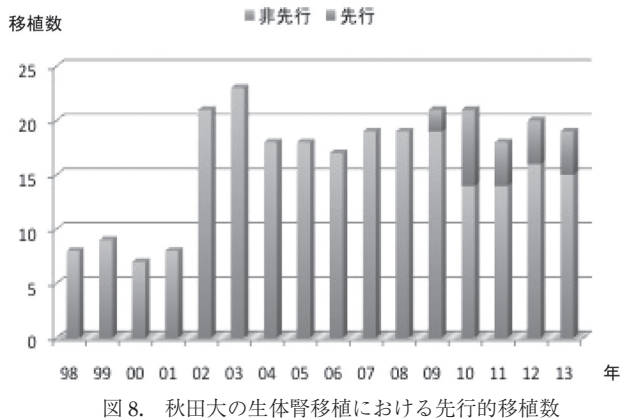


図8. 秋田大の生体腎移植における先行的移植数

表2. 先行的腎移植の利点と問題点

## [利点]

1. 動脈硬化が少ない ・ 移植後心血管疾患の軽減  
・ 良好な移植腎血流
2. 廃用性膀胱萎縮がない ・ 手術手技が容易 ・ 早期留置カテーテル抜去
3. 内シャントを作成する必要がない ・ cosmetic に美しい ・ 心負荷の軽減

## [問題点]

1. わが国では先行的献腎移植が普及していない
2. 生体腎ドナーが必要不可欠
3. 透析施行中の移植希望者の手術待機時間が延長  
・ 先行的腎移植を優先
4. 保存期腎不全を care する医療者からの情報提供が不十分
5. 移植施設への紹介が遅く先行的腎移植が不可能な事例

nal 1 と 2 がある。MHC と TCR の間は主刺激シグナル (Signal 1) であり、CD80・86 と CD28 を主とする細胞接着因子間に副刺激シグナル (Signal 2) がある (図13)。小動物ではこの副刺激シグナルを遮断すると、免疫寛容を獲得する。血管内皮細胞自体も抗原提示細胞であることから、虚血再灌流によって血管内皮細胞の CD80・86 の発現が亢進するのではないかと考え、ラット腎虚血再灌流モデルを用いて、免疫蛍光染色法と real-time PCR で CD80・86 および ICAM の発現亢進を確認した<sup>4)</sup>。本研究は細胞生物学講座と共同で行い、同講座ではラット肝の類洞内皮細胞で同様の所見を観察し報告された<sup>5)</sup>。

2. 免疫抑制薬の薬物動態 (PK)・薬理遺伝学 (PG) 薬剤部と共同研究を継続し多くの成果を報告してき

(6)

腎移植と基礎・臨床研究



図9. 内視鏡下ドナー腎採取術の報道

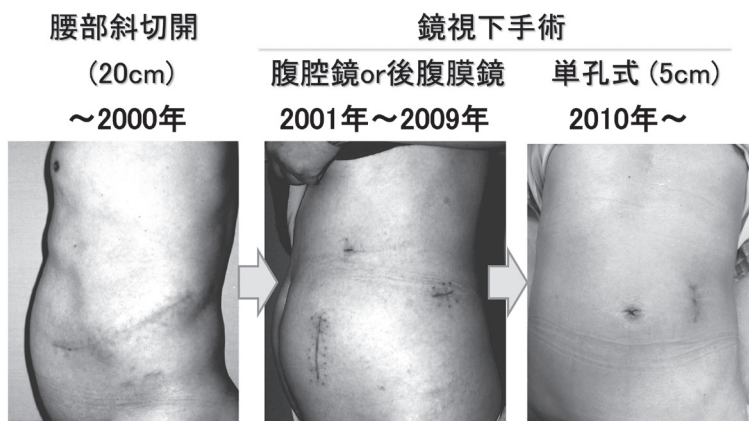


図10. 秋田大学のドナー腎採取術後創部の変遷

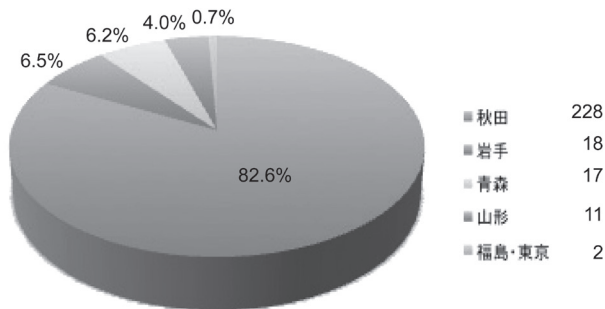


図11. 秋田大腎移植患者の居住地 (276例)

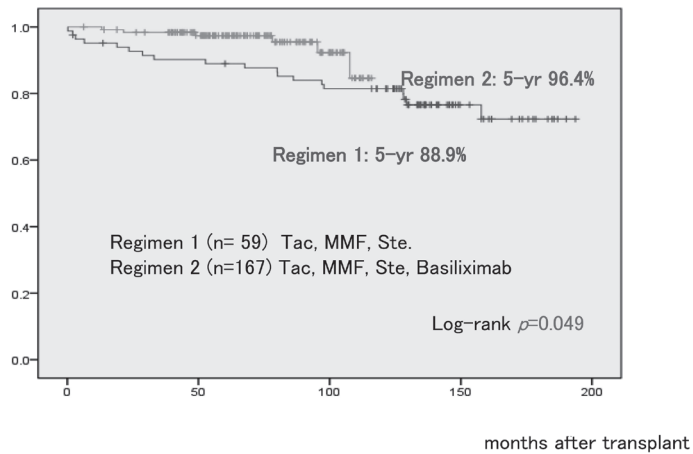


図 12. 死亡打ち切り移植腎生着率

表 3. 移植腎機能廃絶の原因

Causes	%	秋田大
Death with function (CVD, cancer, <i>infection</i> )	40-50	34.1
Allograft nephropathy/chronic rejection (transplant glomerulopathy 5%)	30	36.4
Recurrent or de novo renal disease (including BK nephropathy 2%?)	10	4.5
Miscellaneous and mixed	10	18.2
Technical and thrombosis	2	0
Outright rejection	5	6.8

(Weir MR and Wali RK, *Transplantation*, 2009)

表 4. 主な Clinical Translational Research

- 虚血/再灌流障害
  - 血管内皮細胞の抗原性の亢進 (組織化学)
- 免疫抑制薬の薬物動態・薬理遺伝学
  - 日内変動
  - ミコフェロール酸 (MPA)
  - 薬物相互作用
  - タクロリムスと CYP3A5
  - 遺伝子多型を基にしたタクロリムスの個別投与設計
- 画像解析による移植腎線維組織増生の検討
- 移植後代謝異常と関連遺伝子多型
  - 糖尿病
  - 高尿酸血症
  - 高脂血症
- 廃用性萎縮膀胱の移植後機能回復評価と機序解明
- 他

た。ここでは、最も強力な免疫抑制薬であるタクロリムス (Tac) についての研究成果を記載する。

## 1) 日内変動

1日2回服用の Tac (Tac-BID) では、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が夜服用後より朝服用後が大きいことが、腎移植と肝臓移植で報告されている。図 14 は Hardinger ら<sup>6)</sup> による Tac-BID と 1日1回服用の Tac (Tac-QD) の Tac-PK 比較である。明らかに Tac-BID, Tac-QD いずれでも朝服用後の血中濃度が高く、AUC も朝服用時が大きいことを示している。しかし、この研究デザインは、朝食午前 10 時、昼食 0 時、夕食午後 5 時で、Tac 服用時間が午前 8 時と午後 8 時である。すなわち、朝服用は朝食 2 時間前の空腹時であり、夜服用は夕食後 3 時間となる。一方、私達は導入期から維持期まで一貫して Tac-BID 服用時間を午前 9

(8)

腎移植と基礎・臨床研究

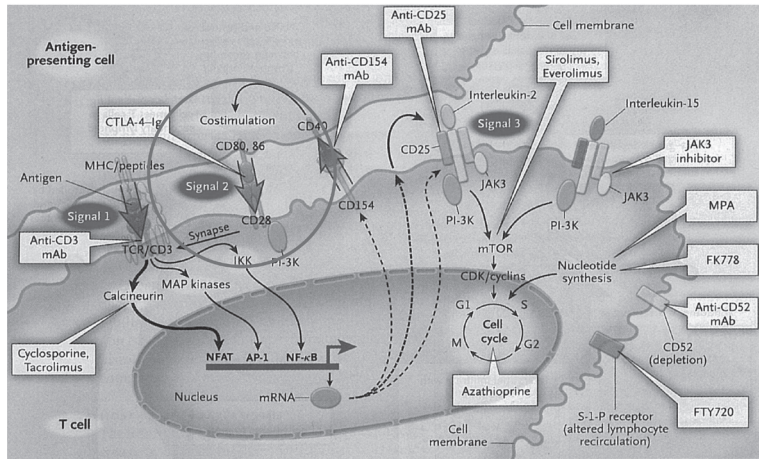


図 13. 3 シグナル伝達経路と免疫抑制薬の作用点  
(Halloran PF, N Eng J Med 2004)

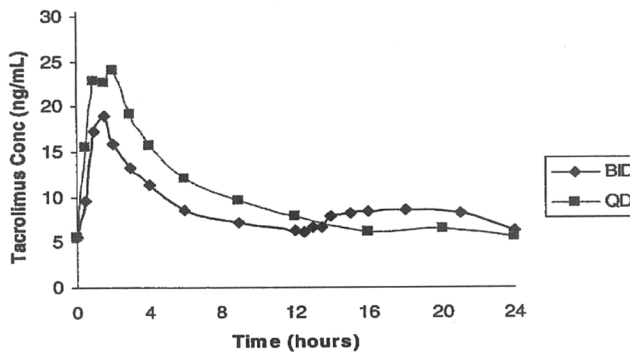


図 14. Tac Circadian Concentration  
Breakfast 10:00 (2 hr after), Lunch 0:00, Dinner 17:00 (3 hr before)  
(Hardinger. Am J Transplant 2004)

時と午後9時としている。入院中に Tac-PK のための採血を行うが、朝食午前7時半、昼食0時、夕食午後6時である。朝の Tac-BID 服用は朝食後1時間半、夜の服用は夕食後3時間となる。空腹時に Tac を服用すると腸管からの吸収が極めて良好となるため、空腹時と食後では Tac-PK は大きく異なる。図 15 は私達が報告した *CYP3A5* 多型別の Tac-PK の日内変動である。移植早期（移植後28日目）と維持期（移植後1年）ともに、朝服用後と夜服用後の  $AUC_{0-12}$  とトラフ値に差はなく、2峰性の血中濃度曲線となる。また、*CYP3A5* 遺伝子多型はこの血中濃度時間曲線に影響していない<sup>7)</sup>。Tac-PK や日内変動を検討する場合、Tac

服用と食事時間との関係を理解しなければならない。

## 2) Tac と *CYP3A5*

*CYP3A5* 遺伝子座は7番染色体の短腕21にあり、intron 3に重要な SNP (*CYP3A5* 6986A>G)がある。Aアレルが wild type であり、AがGに変異する多型である。*CYP3A5* 6986A アレルを *CYP3A5*\*1、6986G アレルを *CYP3A5*\*3 とする。*CYP3A5*\*3 は擬受容体接合サイトを形成し、エクソン3とエクソン4の間に変異接合 mRNA (SV1-*CYP3A5*) に転写される。SV1-*CYP3A5*mRNA から転写されたタンパク質は premature stop codon によって102アミノ酸で切れて、極めて少量の *CYP3A5* タンパクしか生成できなくなる<sup>8)</sup>。



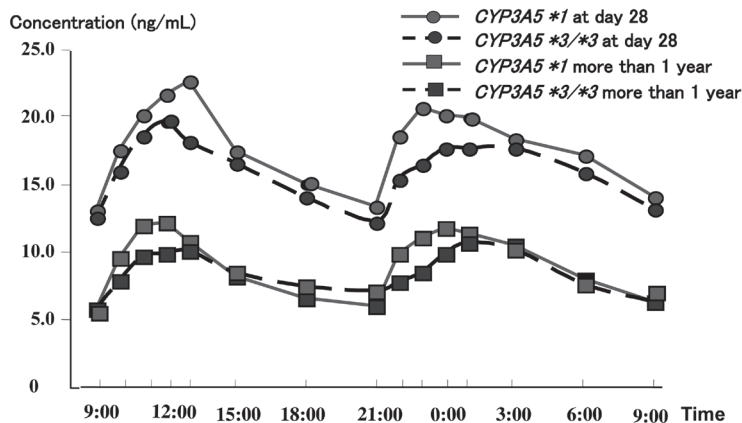


図 15. 24 hr blood concentration-time profiles of Tac in patients with CYP3A5 \*1 allele and CYP3A5 \*3/\*3 genotype (Sato H, Kagaya H, et al. Br J Clin Pharmacol 2008)

したがって、\*3/\*3 遺伝子型は CYP3A5 酵素タンパク欠損型となり、これを CYP3A5 non-expresser としている。一方、CYP3A5 タンパクを産生する CYP3A5\*1 アレルを有するヒトを CYP3A5 expresser と表記する。CYP3A5\*1/\*1 も \*1/\*3 も CYP3A5 expresser であるが、ホモタイプである \*1/\*1 がヘテロタイプの \*1/\*3 より酵素活性が盛んである。しかし、その頻度は日本人で 10% 程度である。CYP3A5 non-expresser は人種によりその頻度が異なり、白人の 80%、日本人の 50-60%、黒人の 20% が non-expresser である<sup>8)</sup>。

CYP3A5\*1/\*3 遺伝子多型が Tac-PK に関連していることを最初に報告したのは Macphée ら<sup>9)</sup>であった。腎移植 3 か月後の投与量補正したトラフ値で CYP3A5 expresser が高値であることを報告している。すなわち同一トラフ値を維持するためには、non-expresser より多くの投与量が必要であることを示した。その後、腎・肝・肺・心臓などの移植例での Tac 投与量あるいは投与量補正トラフ値についての報告が続いた。Macphée ら<sup>9)</sup>の最初の報告に遅れること 2 年、著者らは詳細な Tac-PK と CYP3A5\*1/\*3 多型について最初の報告をした<sup>8)</sup>。

CYP3A5\*1/\*3 多型と臨床事象について最初に報告したのも MacPhee ら<sup>10)</sup>であろう。移植後 1 週間目と 2 週間後のトラフ値には CYP3A5 expresser と non-expresser で差があり、expresser ではなかなか血中濃度が上がりにくい。その結果、急性拒絶が早くに発症する。Non-expresser では遅くに拒絶が発症してくる。最終的には拒絶の発症率は同じであるが、血中濃度が

高く維持することが困難な expresser では拒絶が早く発症してくると報告している。自験例の解析では、non-expresser は血中濃度が高くなり易く、CYP3A5 expresser は目標トラフ値に達しにくく、移植後 3 週間目ではようやく遺伝子多型別でのトラフ値に差がなくなってくる、という傾向を見出した<sup>11)</sup>。しかし、移植 1 か月後の生検所見では subclinical rejection が予想に反して non-expresser に多くみられた<sup>11)</sup>。

Kuypers ら<sup>12)</sup>は、移植後 5 年までに Tac 腎症がどれだけ発症しているかを検討し、CYP3A4\*1 と CYP3A5\*1 と両方のアレル保有者に Tac 関連腎症が多いと報告している。CYP3A4\*/\*1B 多型は日本人にはない。日本人には CYP3A5\*1/\*3 多型の影響が大きいと考えられる。自験例では Kuypers ら<sup>12)</sup>の報告とは異なり、移植 1 年後の生検では non-expresser に間質増生 (interstitial fibrosis: IF) が多い傾向を認めた<sup>11)</sup>。

### 3) 遺伝子多型を基にした Tac 個別投与量設計

さて、免疫抑制療法の個別化には大きく 2 つの方法がある。1 つは投与開始後、薬物血中濃度をモニタリングして、ある目標濃度に合わせて投与量を調節する方法、すなわち Therapeutic Drug Monitoring (TDM) がある。もう 1 つは免疫抑制薬の投与開始前に、レシピエントの遺伝子多型を解析し、個々の患者の遺伝子多型情報を基に、免疫抑制薬の投与量を定める方法である。

私達は、これまでの解析結果、特に慢性移植腎症の発症率が CYP3A5 non-expresser に多く、トラフ濃度が高値になり易いことがその原因として考えてき

た<sup>11)</sup>。そこで、2011年1月から、移植前にCYP3A5\*1/\*3多型を解析し、Tac-QD初期投与量をCYP3A5 expresserに0.2 mg/kg、non-expresserに0.1 mg/kgと設定した、個別初期投与法を開始した。その背景には、全ての腎移植患者にTac-QDを0.2 mg/kg投与したところ、移植1月後の推定糸球体濾過値(eGFR)がnon-expresserで有意に低いことを認めていたからである(未発表)。これは、CYP3A5 expresserに比べnon-expresserにおいてTacの暴露量が多く、Tacによる腎障害が生じているものと考えられたためである。

しかし、このTac-QD初期投与量設計では、急性拒絶反応の発生率がそれ以前より高い傾向にあった。また、Tac expresserは目標血中濃度を維持するまでの移植後期間が長く、急性拒絶反応の発生率も高い傾向にある。そこで、2012年6月からCYP3A5 expresserには0.3 mg/kg、non-expresserに0.2 mg/kgの初期投与量設計を開始し、現在データを集積している。

CYP3A5\*1/\*3遺伝子多型を基にしたTacの個別投与量設計の可能性については論じられているが、私達の知りうる限り、国際的には極少数のグループで、競争的研究が展開されている。

### 3. 画像解析による移植腎線維組織増生

虚血や拒絶反応、感染等により次第に移植の線維組織が増生し、移植腎機能低下や廃絶の原因となる。私達は移植時と1年後の移植腎線維組織が皮質に占める割合を、画像解析装置を用いて検討した。その結果、カルシニューリン阻害薬(CNI) Tacの代謝酵素である

CYP3A5酵素を保有していない群(non-expresser)で線維組織増加率が高いことを認めた。CNIは輸入細動脈を収縮し腎血流量を減少させる作用がある。Non-expresser群ではTacの代謝が遅く、移植後早期ではTac血中濃度が高いことがその理由と考えられた<sup>13)</sup>。この結果を踏まえ、先に記載したように現在CYP3A5の遺伝子多型を基にしたTac初期投与量の個別医療設計を開始している。

### 4. 移植後代謝異常と関連遺伝子多型

移植後高血圧、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症、肥満などの内科合併症は、移植腎長期生着に悪影響を及ぼす可能性がある。私達は、移植後糖尿病や高尿酸血症発症に影響する臨床および遺伝子多型因子を検討し、今後の発症予防・抑制法開発の基礎としている<sup>14,15)</sup>。

### 5. 廃用性萎縮膀胱の移植後回復評価と機序解明

移植尿管膀胱吻合はLich-Gregoir法により、膀胱外から3 cmの粘膜下トンネルを作成している。しかし、長期透析から無尿となり廃用性萎縮膀胱となる。小さな膀胱に3 cmの粘膜下トンネルを作成するのは容易ではない。そこで、透析期間と膀胱容量、移植前後の膀胱容量の変化、透析期間および移植前膀胱容量と移植腎VURの発症について検討した。その結果、透析期間が長いほど膀胱容量が減少するが(図16)、移植1年後にはすべての移植例で150 ml以上の膀胱容量になっていた。しかし、VURは101例中29例

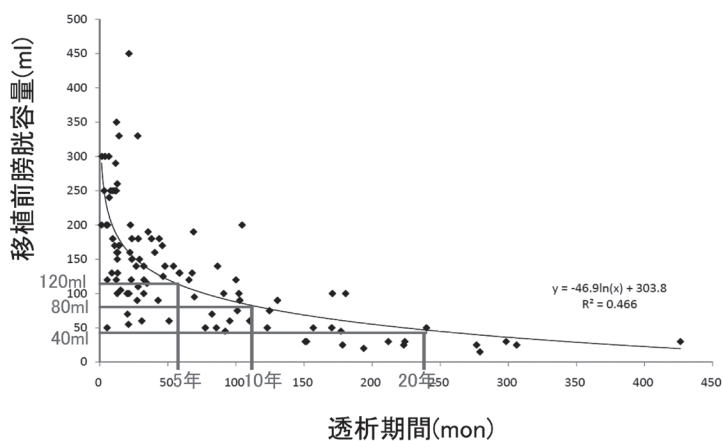


図 16. 透析期間と移植前膀胱容量  
(Inoue T, Satoh S, et al. Transplantation 2011)

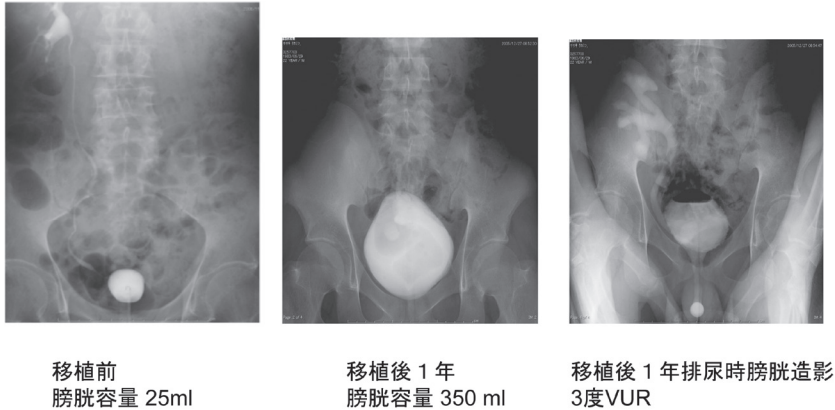


図 17. 移植前と 1 年後の膀胱造影

表 5. 今後の抱負

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 移植関連業務の充実 <ul style="list-style-type: none"> <li>・移植検査センター業務</li> <li>・抗体検出検査の充実</li> <li>・レシピエントコーディネーターの設置</li> <li>・献腎移植待機患者の年 1 回の診察</li> </ul> </li> <li>2. 献腎提供時の北東北協力体制の充実</li> <li>3. 移植内科医の育成</li> <li>4. 先行的腎移植の推進</li> <li>5. 県内腎疾患連絡システム構築</li> <li>6. 先端的な基礎・臨床研究の継続推進</li> </ol>
--

(29%) に認め (図 17), 移植前長期透析と低膀胱容量が VUR 発症の危険因子であった<sup>16)</sup>.

### III. 今後の抱負

表 5 に示すように, 移植関連業務の充実や移植内科医の育成, 先行的腎移植の推進などとともに, これからも先端的な基礎・臨床研究を継続していきたい。

### 文 献

- 1) Inoue, T., Tsuchiya, N., Narita, T., *et al.* (2013) Laparoendoscopic single-site plus one trocar donor nephrectomy using the GelPort: initial clinical experience. *Urology*, **81**, 308-312.
- 2) Weir, M.R. and Wali, R.K. (2009) Minimizing the risk of chronic allograft nephropathy. *Transplantation*, **87**, S14-18.
- 3) Halloran, P.F. (2004) Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.*, **351**, 2715-2729.
- 4) Satoh, S., Suzuki, A., Asari, Y., Sato, M., Kojima, N., Sato, T., Tsuchiya, N., Sato, K., Senoo, H. and Kato, T. (2002) Glomerular endothelium exhibits enhanced expression of costimulatory adhesion molecules, CD80 and CD86, by warm ischemia/reperfusion injury in rats. *Lab. Invest.*, **82**, 1209-1217.
- 5) Kojima, N., Sato, M., Suzuki, A., Sato, T., Satoh, S., Kato, T. and Senoo, H. (2001) Enhanced expression of B7-1, B7-2, and intercellular adhesion molecule 1 in sinusoidal endothelial cells by warm ischemia/reperfusion injury in rat liver. *Hepatology*, **34**, 751-757.
- 6) Hardinger, K.L., Park, J.M., Schnitzler, M.A., Koch, M.J., Miller, B.W. and Brennan, D.C. (2004) Pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients: twice daily versus once daily dosing. *Am. J. Transplant.*, **4**, 621-625, 2004.
- 7) Satoh, S., Kagaya, H., Saito, M., *et al.* (2008) Lack of tacrolimus circadian pharmacokinetics and CYP3A5 pharmacogenetics in the early and maintenance stages in Japanese renal transplant recipients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **66**, 207-214.
- 8) Tsuchiya, N., Satoh, S., Tada, H., Li, Z., Ohyama, C., Sato, K., Suzuki, T., Habuchi, T. and Kato, T. (2004) Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in

- renal transplant recipients. *Transplantation*, **78**, 1182-1187.
- 9) MacPhee, I.A., Fredericks, S., Tai, T., Syrris, P., Carter, N.D. and Johnston, A. (2002) Tacrolimus pharmacogenetics: polymorphisms associated with expression of cytochrome p4503A5 and P-glycoprotein correlate with dose requirement. *Transplantation*, **74**, 1486-1489.
  - 10) MacPhee, I.A., Fredericks, S., Tai, T., Syrris, P., Carter, N.D., Johnston, A., Goldberg, L. and Holt, D.W. (2004) The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target tacrolimus concentrations after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.*, **4**, 914-919.
  - 11) Satoh, S., Saito, M., Inoue, T., Kagaya, H., Miura, M., Inoue, K., Komatsuda, A., Tsuchiya, N., Suzuki, T. and Habuchi, T. (2009) CYP3A5\*1 allele associated with tacrolimus trough concentrations but not subclinical acute rejection or chronic allograft nephropathy in Japanese renal transplant recipients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **65**, 473-481.
  - 12) Kuypers, D.R., de Jonge, H., Naessens, M., Lerut, E., Verbeke, K. and Vanrenterghem, Y. (2007) CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **82**, 711-725.
  - 13) Miura, Y., Satoh, S., Saito, M., *et al.* (2011) Factors increasing quantitative interstitial fibrosis from 0 hr to 1 year in living kidney transplant patients receiving tacrolimus. *Transplantation*, **91**, 78-85.
  - 14) Numakura, K., Satoh, S., Tsuchiya, N., *et al.* (2005) Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation*, **80**, 419-424.
  - 15) Numakura, K., Satoh, S., Tsuchiya, N., *et al.* (2012) Hyperuricemia at 1-year after renal transplantation, its prevalence, associated factors, and graft survival. *Transplantation*, **94**, 145-151.
  - 16) Inoue, T., Satoh, S., Saito, M., Numakura, K., Tsuruta, H., Obara, T., Narita, S., Horikawa, Y., Tsuchiya, N. and Habuchi, T. (2011) Correlations between pretransplant dialysis duration, bladder capacity, and prevalence of vasocouretal reflux to the graft. *Transplantation*, **92**, 311-315.