

遺伝子多型と腎移植予後

佐藤 滋* 三浦昌朋** 斎藤 満* 沼倉一幸*
土谷順彦* 井上和幸** 加賀谷英彰** 鈴木敏夫**
羽瀧友則*

はじめに

癌の発症・進展，代謝疾患や薬物応答などさまざまな領域で遺伝子多型解析を用いた研究が行われている。腎移植領域でも，移植腎機能発現遅延(DGF)，急性拒絶(AR)，慢性拒絶(CR)や慢性移植腎症(CAN)，生着率や予後，免疫抑制薬に対する応答，移植後糖尿病(PTDM)などの合併症といった臨床事象と遺伝子多型との関連性についての研究報告が急速に増加している。一連の研究成果はさまざまな臨床事象の原因究明の一助になるとともに，個別化治療への新たなアプローチの一つとして期待される。2006年に3編の総説で，これらの報告やわれわれの研究を紹介してきた¹⁻³⁾。そこで本稿では，腎移植予後に影響の大きいAR，CAN，PTDMおよび免疫抑制薬に対する応答と遺伝子多型の関連性を，2006年以降のわれわれの知見を加えて紹介する。

急性拒絶(AR)

レシピエントのみならずドナー側因子もAR発生に関与しているものと考え，レシピエントおよびドナーの遺伝子多型解析がなされている。解析する遺伝子は主にサイトカインやケモカインである。例えば，tumor necrosis factor-alpha (TNF α)，transforming growth factor-beta 1 (TGF β 1)，interleukin (IL) 10，IL6，IL1，interferon-gamma (IFN γ)などであり，その多くは一塩基多型(SNP)であるが，その結果はさまざまである。

レシピエントのサイトカインとケモカイン遺伝子多型解

析では，TNF α -308 AA 遺伝子型を有した場合，human leukocyte antigen (HLA) ミスマッチとは独立してオッズ比 5.0 で有意に AR 発生頻度が増加している。IL10-1082 A/G ACCACC，-819C/T ATAATA，-592C/A GCCATA も AR の予測因子となり，レシピエント TGF β 1-25 GG 遺伝子型とドナー IL10-819 T アレルとの組み合わせも AR に関連していると報告されている⁴⁾。TGF β 1 産生が多い codon25 GG 型では急性炎症を抑制し AR 発生頻度が低いが，IL10，TNF α ，IFN α をより産生する遺伝子型では逆に AR が多い傾向にあった⁵⁾。

ドナーのサイトカイン IL2，IL6，IL10，TNF α ，TGF β ，IFN γ とケモカイン受容体の一種である CCR2 と CCR5 の遺伝子多型では TGF β codon10 T/C と CCR5 59029 G/A が AR 発生症例で多いことが示されている⁶⁾。

ドナー，レシピエント両者の検討では IL1 α -889，TNF α -308，IL4-590 の遺伝子多型頻度と AR 発生には関連はなかったが，HLA ミスマッチ移植では TNF α -308 A アレルを有するドナーで有意に AR 発生頻度が高いことから，TNF α -308 A アレルを有するドナーから HLA ミスマッチのレシピエントへの移植は避けるべきとの報告がある⁷⁾。一方，ドナー 84 名，レシピエント 91 名の TNF α -1032 T/C，TNF α -865 C/A，TNF α -859 G/A，IL1-R1-970C/T，IL10-1082，-819，-592 や IL6-174 C/G 遺伝子多型を解析したところ，タクロリムス(TAC)を主とする免疫抑制下ではこれらの遺伝子多型と AR 発生には関連性がみられないとの報告もある⁸⁾。

サイトカイン以外ではレニン-アンジオテンシン-システム(RAS)であるアンジオテンシン変換酵素(ACE)のinsertion(I)，deletion(D)の解析が行われているが，AR や移植 1 年後の移植腎機能との関連性は見出されていない⁹⁾。

慢性移植腎症 (CAN)

移植後長期の腎は免疫応答による拒絶のみならず、薬物障害や代謝疾患などが複合的に作用して、CAN の状態になることが多い。長期移植腎機能や生着率に影響する可能性がある遺伝子は、AR 同様、サイトカインやケモカイン、酸化作用、RAS などに関連したものが考えられている。

CAN の組織像は尿細管萎縮や間質の線維増生であるが、これは腎における微小血管が消失するためであり、血管増生や血管内皮細胞が障害された状態にある。Vascular endothelial growth factor (VEGF) は微小血管構築に関連した因子であり、糸球体や傍尿細管毛細血管の修復に重要な役割を担う一方、VEGF の 1,154 番目の塩基が G、あるいは 2,578 番塩基が C のアレルを有するレシピエントでは、移植 3 カ月後の AR 発生頻度が高い。Lemos らは、*VEGF-2578 C/A*, *-1154 G/A*, *-7 C/T* の多型解析を 306 名のドナーと 387 名のレシピエントで行ったところ、*VEGF-2578 AA* 型 (VEGF 産生が最も低い) を有するレシピエントで、移植 8 年後の生着率が最も低いことを見出している¹⁰⁾。

IL2, IL6, TNF α のプロモーター領域における遺伝子多型を、長期に移植腎機能が安定している 64 名 (うち 62 名は CAN) のレシピエントで解析したところ、IL6 の発現が最も低い *IL6-174 C/C* 型に CAN が多いとの報告がある¹¹⁾。*IL6-174 G/G* 型が移植腎生着率が最も良好であるが、さらに *-572 G/C* と *-597 G/A* は *-174 G/C* とリンクして機能している可能性がある。このことから、この 3 つの遺伝子多型解析を行ったところ、*GGG-597/-572/-174GGG* (*GGG/GGG*) 型の 3 年生着率が他の型より良好であり、*GGG/GCG* の生着率が最も低いとの結果であった¹²⁾。このほかに、methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) の多型 *MTHFR C677T*, IL6 (*IL6 G174C*) と CD14 (*CD14 C260T*) の多型と移植後 12 カ月の CAN 発生の有無を 92 名のレシピエントで解析したところ、*MTHFR C677T* の T アレルを有するレシピエントと患者の年齢、蛋白尿が CAN 発生の独立した因子であったとの研究がある¹³⁾。また、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) や monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の多型と生着率との関連性を検討した報告もある^{14,15)}。

移植腎の長期生着や機能に影響する遺伝子として、サイトカインやケモカインのほかに、抗酸化作用や RAS に関連した遺伝子多型解析が行われている。ヘム酸化酵素 (HO) は鉄含有血液色素であるヘムを一酸化炭素、鉄、ビリルビンに段階的に分解するが、HO のイソ酵素 (HO-1) は抗酸化

表 1 Frequency of genetic polymorphisms between patients with and without subclinical progressive CAN

	Polymorphisms	CAN (+) (n=11)	CAN (-) (n=39)	P
<i>IL-2 T-330G</i>	TT	72.7	36.8	0.046
<i>IL-4 C-590T</i>	CC+CT	81.8	51.4	0.092
<i>IL-10 A-592C</i>	AC+CC	63.6	51.4	0.514
<i>IL-12B A1188C</i>	CC	18.2	32.4	0.469
<i>TGFβ1 codon10</i>	TC+CC	81.8	68.4	0.475
<i>TGFβ1 codon25</i>	CG+GG	0	0	1.000
<i>TGFβ1 C-509T</i>	TT	36.4	18.4	0.237
<i>TNFα G-238A</i>	GA+AA	0	2.6	0.982
<i>TNFα G-308A</i>	GA+AA	9.1	0	0.802
<i>IFNγ T874A</i>	TA+AA	0	10.5	0.562

Values are expressed as percentage.

CAN : chronic allograft nephropathy, IL : interleukin, TGF : transforming growth factor, TNF : tumor necrosis factor, IFN : interferon, PCR : polymerase chain reaction
(文献 18 より引用)

作用があり、その遺伝子プロモーター領域の多型は GT の繰り返し多型で知られている。GT 繰り返しが多型はアレル S (short), 25 以上はアレル L (long) であり、S アレルは炎症刺激に対して *HO-1* 産生を増加する。ドナーの *HO-1* 遺伝子多型が移植腎の長期予後に影響するか否かを、献腎移植ドナーの冷凍保存した脾臓を材料に検討した報告がある。虚血時間、2 次移植、ドナー年齢、DFG、HLA ミスマッチを補正した 101 名のレシピエントでは、*HO-1 S* アレルを有するドナーから移植されたレシピエントの移植 2 年後の血清クレアチニン値は低いことが認められた¹⁶⁾。

RAS はアンジオテンシン II (A II) を介して腎血行動態や尿細管輸送に影響し、サイトカイン生成と分泌を刺激することから、CAN の発症・進行に関与していると考えられている。そこで 125 名のレシピエントの ACE, アンジオテンシノーゲン (AGT), アンジオテンシン受容体タイプ 1 (ATR1), タイプ 2 (ATR2) の遺伝子多型解析を行ったところ、*ACE I/D* 遺伝子多型の *DD* 型を有することが CAN の危険因子であることが示された。*D* アレルは ACE や A II 産生を促し、*DD* 型が最もその産生能が高いことが知られており、このタイプの遺伝子を有するレシピエントでは、A II を抑制する治療効果が期待される¹⁷⁾。

われわれは、移植後 1 年経過し、移植腎機能は安定し尿蛋白も陰性である 50 例の移植腎生検組織と遺伝子多型の関連性を検討した¹⁸⁾。50 例中において進行した CAN 11 例と CAN 所見の乏しい 39 例と比較すると、*IL-2 T-330 G*

の *TT* 多型が潜在性の CAN 進行の危険因子であることを認めた。また、統計学的有意差はないが、*IL-4 C-590T C* アレルも CAN 進行に関連する傾向があった(表 1)。

薬物感受性

薬物動態と移植予後は重要な関連性があり、薬物動態には個人差があることはよく知られている。カルシニューリン阻害薬(CNI)のシクロスポリン(CYA)やタクロリムス(TAC)のトラフ値測定による投与設計は、その代表的な存在である。CNI や代謝拮抗薬であるミコフェノール酸モフェチル(MMF), 併用薬剤としてしばしば用いる抗潰瘍薬であるプロトンポンプ阻害薬(PPI)に対する生体反応の個人差も、遺伝子多型によるところがあることが知られてきた。

1. CNI

CNI の代謝にはチトクローム P450(CYP)3A4 と 3A5, それに multidrug resistance 1(MDR1)が関与していると考えられている。CYP は薬物代謝酵素として知られている。一方、*MDR1* 遺伝子は P 糖蛋白質をコードしている遺伝子であり、P 糖蛋白質は“ABC トランスポーター”スーパーファミリーの一員である。特に、TAC 代謝の個人差には 3A5 の多型が関与していることは、われわれの研究を含めて多数の研究者が報告している^{19~23)}。すなわち、*CYP3A5**3/*3 型では *CYP3A5* 発現がなく、したがって TAC が代謝されないため、少量の TAC で高い血中濃度となる。3A5*3/*3 型の頻度には人種差があり、白人で 80%, 日本人で 50~60%, 黒人で 20%である。

CYP3A5 遺伝子多型と TAC の薬物動態の研究は、AR 発生率の相違や長期予後への影響へと関心が進んでいる。国外からの報告では *CYP3A5**1 アレルが AR や CAN の危険因子とされているが^{24,25)}、われわれはそれに反し、*3/*3 型に CAN が多いことを報告している²⁶⁾。

2. MMF

MMF の薬物動態はその活性代謝産物であるミコフェノール酸(mycophenolic acid: MPA)の血中濃度を測定する。その代謝酵素はグルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase: UGT)である。MMF 投与量は固定され、血中濃度測定は必要ないとされていたが、血中濃度や AUC が低いと拒絶が生ずる可能性があり^{27,28)}、また、MPA 薬物代謝には個人差があることから、薬物濃度モニタリングが必要な薬剤と考えられるようになってきた。UGT には多くのファミリーと多型があり、われわれは MPA 代謝に影響

する *UGT* 遺伝子多型の影響を検討したが、MPA 血中濃度に影響する *UGT* 遺伝子多型を現在まで見出していない^{29,30)}。一方、MPA の肝細胞内取り込みに作用する organic anion-transporting polypeptide(OATP/*SLCO*)と肝細胞からの排泄に作用する multidrug resistance-association protein 2(MRP2/*ABCC2*)遺伝子多型が、MPA 血中濃度に影響していることをわれわれは報告しているが³¹⁾、その影響は TAC における *CYP3A5* 多型ほど著しくない。

3. その他

手術のストレスやステロイド薬による消化管潰瘍が生じた場合、十分な免疫抑制薬の経口摂取ができず、拒絶を誘発する可能性がある。そのため、われわれはプロトンポンプ阻害薬(PPI)を腎移植患者に投与している。しかし、同量の抗潰瘍薬投与によってもびらんなどによる消化器症状の出現には個人差がある。われわれは PPI 代謝と遺伝子多型については複数の報告を行っている^{32~34)}。2004 年 7 月まで PPI はランソプラゾール(LPZ)を投与していたが、LPS の代謝には *CYP2C19* が関与しており、LPS の血中濃度は多型によって著しく異なる。一方、ラベプラゾール(RPZ)の代謝は *CYP2C19* に影響されない。この結果から、われわれは現在、*CYP2C19* 多型に影響されない RPZ を移植患者に投与している。

また、プレドニゾロンの代謝にも遺伝子多型が関与していることを認めた³⁵⁾。

移植後糖尿病(PTDM)

PTDM は腎移植予後に多大な影響を及ぼす合併症である。われわれは PTDM 発症と遺伝子多型について検討を行ってきた。レシピエントの年齢、人種、家族歴、体重や TAC を中心とする免疫抑制療法が PTDM 発症の要因とされているが、TAC を主とする免疫抑制下での PTDM 発症の要因を、臨床背景・TAC 薬物代謝に関連する遺伝子多型(*CYP3A5* や *MDR1 C3435T*)、インスリン分泌あるいはインスリン受容体関連の遺伝子多型について検討を行った。その結果、レシピエントの年齢、体重のほかにインスリン分泌に関連すると考えられているビタミン D 受容体(VDR)遺伝子多型の一つである *VDR Taq1 tt* と *Tt* 型において、*TT* 型に比べ PTDM の頻度が高いことを認めた³⁶⁾。さらに、この関連は成人の移植例に限定しても同様の結果を得ている³⁷⁾。インスリン分泌指数(血糖値上昇に対するインスリンの分泌量)は *Taq1 t* アレルが *T* アレル保有者より高い。*VDR Taq1* アレル保有者に PTDM の頻度が高いのは、この

表 2 Univariate analyses of genetic risk factors for the development of PTDM

Genes	OR	95 %CI	p
<i>ACE</i>	1.58	0.17-14.9	0.690
<i>ATR1166AC</i>	1.45	0.29-7.32	0.651
<i>PPAR-g Pro12Ala</i>	1.55	0.17-13.89	0.694
<i>Adiponectin G276</i>	0.47	0.15-1.44	0.185
<i>adiponectin T45G</i>	5.25	1.50-18.4	0.010
<i>GlcR Bcl1</i>	2.33	0.69-7.91	0.174
<i>SUR1 nt-3ct</i>	5.40	1.58-18.49	0.007
<i>Kir626GA</i>	2.18	0.45-10.59	0.333

遺伝子型では血糖値を低下させるために必要なインスリン分泌量が多いためであり、TAC によってインスリン分泌が抑制されることで PTDM が発症しやすくなると推察している。

さらに、移植 1 年を経過した 86 例で検討したところ、17 例 (19.8%) が PTDM となっていた。PTDM と非 PTDM 例を比較したところ、脂肪組織内の adiponectin の遺伝子多型 *adiponectin T45G G* アレルと sulfonylurea receptor 1 (*SUR1*) の *exon 6-3c/t cc* 型が PTDM の危険因子であることを本年の米国移植学会で報告した(表 2)³⁸⁾。

おわりに

腎移植におけるさまざまな事象の原因究明と、新たな治療戦略構築のための遺伝子多型解析の研究は急速に進展している。本稿ではいかなる事象に対し、どのような遺伝子多型解析が行われ、どのような結果が得られているのかを、われわれの研究を中心に列挙した。得られた結果がいかなる機序で成立しているかを究明するまでに至っていない研究が多い。そのため、本稿では各報告の簡単な紹介にとどまった。薬物動態と遺伝子多型は比較的少数例でも十分な成果を得ることができるが、予後に関する事象と遺伝子多型の関連については大規模研究が必要である。現時点では自験例も含め少数例の研究が多いが、治療の個別化と腎移植の予後改善のため、今後発展が期待される研究分野である。

文 献

- 佐藤 滋. 腎移植と遺伝子多型. 臨床泌尿器科 2006 ; 60 : 7-15.
- 多田 均, 佐藤 滋, 鈴木敏夫. 腎移植における薬物療法の個別化を目指した基礎研究. 医薬品相互作用研究 2006 ;

- 30 : 1-13.
- 佐藤 滋. 糖尿病関連遺伝子多型と腎移植後の臨床事象. 腎と透析 2006 ; 61 : 807-812.
- Alakulppi NS, Kyllonen LE, Jantti VT, et al. Cytokine gene polymorphisms and risks of acute rejection and delayed graft function after kidney transplantation. *Transplantation* 2004 ; 78 : 1422-1428.
- Tinckam K, Rush D, Hutchinson I, et al. The relative importance of cytokine gene polymorphisms in the development of early and late acute rejection and six-month renal allograft pathology. *Transplantation* 2005 ; 79 : 836-841.
- Hoffmann S, Park J, Jacobson LM, et al. Donor genomic influence graft events : the effect of donor polymorphisms on acute rejection and chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1686-1693.
- Lee H, Clark B, Gooi HC, et al. Influence of recipient and donor IL-1 α , IL-4, and TNF α genotypes on the incidence of acute allograft rejection. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 101-103.
- Loucaidou M, Stichbury J, Lee J, et al. Cytokine polymorphisms do not influence acute rejection in renal transplantation under tacrolimus-based immunosuppression. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 1760-1761.
- Kabat-Koperska J, Baskiewicz-Masiuk M, Safranow K, et al. The influence of angiotensin-converting enzyme gene of donor and recipient on the function of transplanted kidney. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 755-759.
- Lemos FB, Mol WM, Roodnat JJ, et al. The beneficial effects of recipient-derived vascular endothelial growth factor on graft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2005 ; 79 : 1221-1225.
- Pawlik A, Domanski L, Rozanski J, et al. The cytokine gene polymorphisms in patients with chronic kidney graft rejection. *Transplant Immunol* 2005 ; 14 : 49-52.
- Muller-Steinhardt M, Fricke L, Muller B, et al. Cooperative influence of the interleukin-6 promoter polymorphisms -597, 572 and -174 on long-term kidney allograft survival. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 402-406.
- Viklicky O, Hubacek JA, Kvasnicka J, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase T677 allele with early development of chronic allograft nephropathy. *Clin Biochem* 2004 ; 37 : 919-924.
- Chow KM, Szeto CC, Szeto CY, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism is associated with progressive renal dysfunction after acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000 ; 74 : 1791-1794.
- Kruger B, Schroppe B, Ashkan R, et al. A monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) polymorphism and outcome after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2585-2589.
- Exner M, Bohming GA, Schillinger M, et al. Donor heme oxygenase-1 genotype is associated with renal allograft function. *Transplantation* 2004 ; 77 : 538-542.

17. Akcay A, Sezer S, Ozdemir FN, et al. Association of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and endothelial nitric oxide synthase with chronic renal transplant dysfunction. *Transplantation* 2004 ; 78 : 892-898.
18. Satoh S, Saito M, Inoue K, et al. Association of cytokine polymorphisms with subclinical progressive chronic allograft nephropathy in Japanese renal transplant recipients : preliminary study. *Intern J Urol* 2007 ; 14 : 990-994.
19. Haufroid V, Mourad M, van Kerckhove V, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics* 2004 ; 14 : 147-154.
20. Hesselink DA, van Schaik RH, van der Heiden IP, et al. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 74 : 245-254.
21. Tsuchiya N, Satoh S, Tada H, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004 ; 78 : 1182-1187.
22. Tada H, Tsuchiya N, Satoh S, et al. Impact of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) C3435T polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 1730-1732.
23. Satoh S, Kagaya H, Saito M, et al. Lack of tacrolimus circadian pharmacokinetics and CYP3A5 pharmacogenetics in the early and maintenance stages in Japanese renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 66 : 207-214.
24. MacPhee IAM, Fredericks S, Tai T, et al. The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target tacrolimus concentrations after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 914-919.
25. Kuypers DRJ, de Jonge H, Naesens M, et al. CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2007 ; 82 : 711-725.
26. Satoh S, Saito M, Inoue T, et al. Influence of CYP3A5 polymorphism of tacrolimus trough concentrations and acute rejection or chronic allograft nephropathy in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008 ; 8 (Suppl 2) : 445-456 (abstract).
27. Satoh S, Tada H, Murakami M, et al. The influence of mycophenolate mofetil versus azathioprine and mycophenolic acid pharmacokinetics on the incidence of acute rejection and infectious complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 1751-1753.
28. Satoh S, Tada H, Murakami M, et al. Circadian pharmacokinetics of mycophenolic acid and implication of genetic polymorphisms for early clinical events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006 ; 82 : 486-493.
29. Kagaya H, Inoue K, Miura M, et al. Influence of UGT1A8 and UGT2B7 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 ; 63 : 279-288.
30. Inoue K, Miura M, Satoh S, et al. Influence of UGT1A7 and UGT1A9 intron I399 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2007 ; 29 : 299-304.
31. Miura M, Satoh S, Inoue K, et al. Influence of SLCO1B1, 1B3, 2B1 and ABCC2 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 ; 63 : 1161-1169.
32. Miura M, Satoh S, Tada H, et al. Influence of ABCB1C3435T polymorphism on the pharmacokinetics of lansoprazole and gastroesophageal symptoms in Japanese renal transplant recipients classified as CYP2C19 extensive metabolizers and treated with tacrolimus. *Int J Clin Pharm Ther* 2006 ; 44 : 605-613.
33. Miura M, Inoue K, Satoh S, et al. Influence of cytochrome P450 (CYP) polymorphisms on the pharmacokinetics of lansoprazole enantiomers in CYP2C19 extensive metabolizer renal transplant recipients. *Clin Drug Investig* 2007 ; 27 : 251-258.
34. Miura M, Satoh S, Inoue K, et al. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation. *Ther Drug Monit* 2008 ; 30 : 46-51.
35. Miura M, Satoh S, Inoue K, et al. Influence of CYP3A5, ABCB1 and NR112 polymorphisms on prednisolone pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Steroids* 2008 ; 73 : 1952-1059.
36. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, et al. Incidence and risk factors of clinical characteristics, tacrolimus pharmacokinetics, and related genomic polymorphisms for posttransplant diabetes mellitus in the early stage of renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 1865-1867.
37. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, et al. Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation* 2005 ; 80 : 1419-1424.
38. Satoh S, Numakura K, Saito M, et al. Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2008 ; 8 (Suppl 2) : 278 (abstract).