

質疑応答

(質問) 循環器病薬における P 糖タンパク質の役割についてご教示下さい。

(回答) 谷川原 祐介*

P 糖蛋白質とは、分子量170,000、1280個のアミノ酸残基からなる膜蛋白質であり、ATP 加水分解のエネルギーを利用して細胞内の薬物を細胞外へ排出するポンプとしての機能を有します。P 糖蛋白質をコードするヒト遺伝子は *MDR 1* と呼ばれ、遺伝子から推定される蛋白質分子構造は2ヶ所の ATP 結合部位と12回の膜貫通部位を有すると考えられています。P 糖蛋白質は当初、抗癌剤に対する多剤耐性を獲得した癌細胞において過剰に発現していることが発見され、臨床での薬剤耐性に深く関与するとされています。また、ベラパミルやキニジンにより P 糖蛋白質を阻害すると癌細胞は耐性を消失し薬剤感受性を回復します。その後の研究により、P 糖蛋白質は癌細胞のみならず、特定の正常細胞、すなわち副腎皮質表面、腎臓の近位尿細管刷子縁膜、肝臓の胆管側膜、小腸の刷子縁膜、血液脳関門、妊娠時の子宮および胎盤等にも存在することが明らかになりました。それに伴い、P 糖蛋白質は癌細胞のみならず、様々な正常組織で薬物の排泄や移行性を制御していることが明らかとなり、その生理機能を阻害することによって今まで知られていなかった新しいタイプの薬物相互作用を引き起こすことが認識されつつあります。

P 糖蛋白質を介する薬物相互作用として最初に解明されたのは、キニジン、ベラパミルによるジゴキシン腎排泄の低下であります¹⁻⁴⁾。強心配糖体ジゴキシンは、うっ血性心不全や心房細動の治療薬として繁用されていますが、その治療域は狭く中毒域では重篤な副作用を引き起こすことから

血中濃度モニタリングの必要な薬物とされています。血中動態を決定する主要因は腎排泄であるにもかかわらず、その分子機構は全く不明でありました。また、キニジンやベラパミルを併用するとジゴキシン腎排泄が低下し血中濃度の上昇を引き起こすことは臨床上有名な相互作用ですが、その相互作用機構も解っていませんでした。

私たちは、ヒト *MDR 1* 遺伝子を導入することにより P 糖蛋白質を発現させた培養腎上皮細胞を用いた研究の結果、ジゴキシンは P 糖蛋白質により輸送される基質であり、腎尿細管刷子縁膜において P 糖蛋白質を介して分泌されること、临床上重要なキニジン、ベラパミルとの薬物相互作用は P 糖蛋白質の阻害に起因することを解明しました¹⁻³⁾。同様の機構に基づくジゴキシン腎排泄の低下は、シクロスポリン、スピロノラクトン、ニフェジピン等化学構造や薬理作用の異なる薬物併用時にも認められます^{4,5)}。また、ニトレンジピンなど他のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬によるジゴキシン血中濃度の上昇もこの機構によるのではないかと考えられています。このように、臨床で起こりうる様々な薬物相互作用が、実は P 糖蛋白質というひとつの分子機構によって引き起こされることが解明され、「P 糖蛋白質阻害活性を有する薬物はジゴキシン腎排泄を阻害しうる」というひとつの普遍的な法則を得ることができました。これは、「P 糖蛋白質の阻害」という新しいカテゴリーの薬物相互作用機構を初めて実証できた例と言えます。

さて前述のように、P 糖蛋白質は腎臓のみならずさまざまな組織に存在し、その生理機能と薬物体内動態との関連性に興味を持たれています。脳

*神戸大学医学部附属病院薬剤部

の毛細血管内皮細胞に発現するP糖蛋白質は、薬物を脳内から血液中へ排出し、脳内への物質移行を制限する血液脳関門として機能することが明らかにされました。例えば、キニジン、シクロスポリン、アドリアマイシン、ビンブラスチンの脳内移行はP糖蛋白質により制限されていると考えられています。副腎皮質表面や妊娠時の胎盤に発現するP糖蛋白質はステロイドトランスポーターとして機能していると考えられています。その根拠として、コルチゾール、アルドステロン等の一部のステロイドがP糖蛋白質により効率よく輸送される基質であることが挙げられます⁶⁾。また、肝臓の胆管側膜に発現しているP糖蛋白質は、種々の薬物やリン脂質を胆汁中に排泄する役割を果たすことが解ってきました。さらに、小腸刷子縁膜に存在するP糖蛋白質はピンカアルカロイド、アンストラサイクリン系抗癌剤などを管腔内へ分泌することが報告され、吸収とは逆方向の消化管分泌という新しい異物排泄機構が提示されています。このようにP糖蛋白質の生理機能の解明に伴い、薬物体内動態を制御する機構としての意義も明らかにされつつあります。

临床上P糖蛋白質が最も問題となるのは、何と言っても薬剤耐性癌との関わりでありましょう。近年、P糖蛋白質を分子標的とする耐性克服療法が、癌化学療法の新しい試みとして研究されています⁷⁾。すなわち、P糖蛋白質の機能を阻害する薬物、例えばベラパミルやシクロスポリンAを抗癌剤と同時に投与し、薬剤排出ポンプとしての機能を抑制することによって癌細胞内の抗癌剤濃度を上昇させ、よって殺細胞効果を向上させようとする試みであります。言わば、薬物相互作用を利用して癌細胞の薬剤感受性を増大させようとする戦略であります。しかしながら、第一世代と呼ばれる耐性克服剤（ベラパミルやシクロスポリンA）がP糖蛋白質を阻害するには非常に高濃度を必要としたため、循環器や腎への副作用が頻発し実際に臨床適用できるものではありませんでした。そこで、P糖蛋白質阻害活性を増強させ、他の薬理作用をもたない第二世代の耐性克服剤が数多く

合成されています。代表的な薬物はシクロスポリン誘導体であるSDZ PSC-833であり、米国においてエトポシド並びにタキソールとの併用臨床試験、本邦においてはアドリアマイシンとの併用臨床試験が行われています。SDZ PSC-833の併用により、エトポシドおよびタキソールのクリアランスは大きく低下し、P糖蛋白質の阻害により抗癌剤の体内動態は明らかに変化することが認められました。この耐性克服療法の研究は途についたばかりですので今後解明すべき問題点も多く残されています。例えば、P糖蛋白質の阻害により本当に治療成績が向上するのか、正常組織に存在するP糖蛋白質をも阻害したときにどのような副作用が起こるのか、という点であります。

P糖蛋白質の広範囲な基質認識性や存在部位の多様性は、循環器病薬のみならず今後多くの薬物体内動態への関与や、その機能阻害に起因する相互作用の存在を予想させます。薬物体内動態および薬物相互作用の重要なメカニズムのひとつとして認識していく必要があると思われま

文 献

- 1) 谷川原祐介, 堀 了平: MDRと尿細管分泌・ステロイド輸送, *Molecular Medicine* 30: 756-763, 1993
- 2) Tanigawara Y, Okamura N, Hirai M, et al: Transport of Digoxin by Human P-Glycoprotein Expressed in a Porcine Kidney Epithelial Cell Line (LLC-PK1) *J Pharmacol Exp Ther* 263: 840-845, 1992
- 3) Hori R, Okamura N, Aiba T, et al: Role of P-Glycoprotein in Renal Tubular Secretion of Digoxin in the Isolated Perfused Rat Kidney, *J Pharmacol Exp Ther* 266: 1620-1625, 1993
- 4) Okamura N, Hirai M, Tanigawara Y, et al: Digoxin-Cyclosporin A Interaction: Modulation of the Multidrug Transporter P-Glycoprotein in the Kidney, *J Pharmacol Exp Ther* 266: 1614-1619, 1993
- 5) Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, et al: P-Glycoprotein Transports Cyclosporin A and FK506, *J Biol Chem* 268: 6077-6080, 1993
- 6) Ueda K, Okamura N, Hirai M, et al: P-Glycoprotein Transports Cortisol, Aldosterone, and Dexamethasone but not Progesterone, *J Biol Chem* 267: 24248-24252, 1992
- 7) Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, et al: P-Glycoprotein-Mediated Transcellular Transport of MDR-Reversing Agents, *FEBS Lett* 324: 99-102, 1993