

## (質問)循環器病薬におけるトランスポーターの役割 についてご教示下さい

(福岡県：K. Y.)

(回答)家 入 一 郎\*

### はじめに

吸収部位から循環血中への薬物移行(吸収過程), その後の臓器や組織への分布, さらには尿や胆汁などへの排泄は種々の細胞膜を介した輸送現象である. 受動的な拡散に加え, 細胞膜に局在する多くの輸送単体, いわゆるトランスポーターが重要な役割を果たす; 多くは肝, 腎, 小腸などの消化管, 脳, 肺といった臓器の上皮細胞(あるいは血管内皮細胞)に発現し, 薬物の膜を介した取り込みと汲み出しに関与する. なかでも, 吸収と分布への関与は薬物療法を考える上で特に重要と言える. 各種トランスポーターの意義はその発現部位, 輸送方向性, そして, 基質薬物により左右される.

### 薬物トランスポーターの分類

遺伝子塩基配列の相同性, 推定2次構造, 基質認識特性からいくつかのファミリーに分類される. 主なトランスポーターを表1にまとめた. 大きくABCトランスポーターファミリーと溶質トランスポーターに分類される. 前者はATPの加水分解エネルギーを駆動力に, 細胞内から細胞外へ方向選択的に薬物を汲み出す. MDR1(p-糖蛋白の遺伝子名)やMRPsが代表的であり, いずれもがん細胞における抗がん剤耐性の原因蛋白として同定され, その後, 正常な生体組織にも普通に発現していることが確認された. 有機イオントランスポーターは, 有機アニオン(OAT), 有機カチオン(OCT)トランスポーター, 両性イオン(カルニチン)トランスポーター(OCTN)の3ファミリーから構成されて

おり, 低脂溶性イオン性薬物の細胞への取り込みに関与する.

### 薬物トランスポーターの基本的機能<sup>1)</sup>

図1に諸臓器での発現部位と輸送方向性を示したが, 幾つかの臓器での働きを概説する.

経口投与された薬物は小腸上皮細胞に取り込まれた後, 血液中に到達する. この取り込みと血液中への汲み出しにトランスポーターが関与する. ジゴキシン(DGX)などを基質とするp-糖蛋白(P-gp)は小腸上皮細胞の管腔側(腸管側)に発現しており, 別の機構により細胞内に取り込まれた薬物を再度, 腸管側に排出する. すなわち, 基質薬物の吸収を妨げる. 脳毛細血管内皮細胞の血液側に発現するP-gpも血液から脳実質に薬物が到達するのを防ぐ. このように, P-gpの生体中での機能は, 薬物を含む異物から生体を守る働きをしており, がん細胞が抗がん剤を細胞外へ排出する耐性と同一働きと言える.

肝臓は薬物代謝の場であるが, そのためには, まず, 肝細胞内に取り込まれる必要がある. 肝細胞の類洞膜側に発現するトランスポーターにより取り込まれた薬物は, 細胞内で代謝酵素により代謝を受けた後, 水溶性の高い化合物に変換される. こうして代謝された薬物は, 胆管側膜に発現する排出型のトランスポーターにより胆汁中へ排泄される. 高脂血症治療薬HMG-CoA還元酵素阻害剤プラバスタチンは, 肝特異的に発現するOATP-Cにより選択的に肝細胞に取り込まれ, 作用の後, MRP2により胆汁中へ排泄される. このように, 肝でのトランスポーターの輸送機能は薬物代謝からも重要な位置付けとなることから, 第3相の代

\*鳥取大学医学部附属病院薬剤部

表1 ヒトに見られる主な薬物トランスポーター

family/subfamily	gene	発現臓器	基質となる医薬品
ABC B subfamily	MDR1	肝臓, 腎臓, 小腸, 脳, 胎盤など	ジゴキシシン, ベラパミル, シクロスポリン, サキナビル, ロペラミド, エトポシド, ドキソルビシン, オンダンセトロン, キニジンなど
	MDR3 (MDR2)	肝臓	
	BSEP	肝臓	
ABC C subfamily	MRP1	肝臓, 脳	メトトレキセート, 葉酸
	MRP2 (cMAOT)	肝臓, 腎臓, 小腸	メトトレキセート, 葉酸, プラバスタチン, テモカプリラート, CPT-11
	MRP3	肝臓, 腎臓, 小腸	
	MRP4	腎臓	
ABC G subfamily	BCRP	肝臓, 脳, 胎盤	4-メチルウンベリフェロン(主に硫酸抱合体)
	OATP-B	肝臓, 小腸, 腎臓	
OATP family	OATP-C (OATP2, LDT-1)	肝臓	プラバスタチン, リファンピシム, チロキシム
	OATP8	肝臓	
OCT family	OCT1	肝臓	ドパミン, メトフォルミン
	OCT2	腎臓	ドパミン
	OCT3	肝臓以外の諸臓器	
OCTN family	OCTN1	広範囲な臓器	L-カルニチン, キニジン, ベラパミル
	OCTN2	広範囲な臓器	L-カルニチン
OAT family	OAT1	腎臓	非ステロイド性抗炎症薬, プロスタグランディンE2, $\beta$ ラクタム抗生物質
	OAT2	肝臓, 腎臓	サリチル酸, アセチルサリチル酸
	OAT3	腎臓	プラバスタチン, シメチジン
Peptide transporter PEPT	PEPT1	肝臓, 腎臓, 小腸	ジペプチド, トリペプチド, $\beta$ ラクタム抗生物質
	PEPT2	腎臓	ACE阻害薬, ベスタチン, パラシクロビル

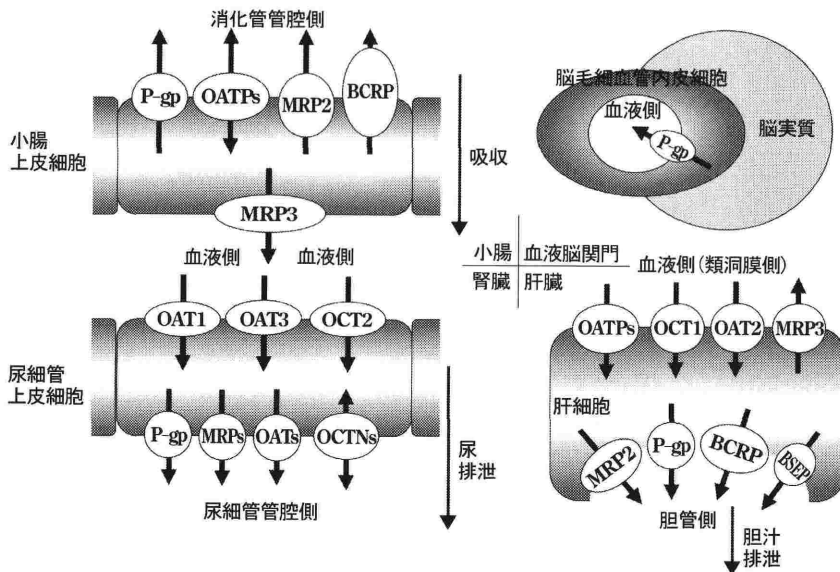


図1 トランスポーター発現部位と輸送方向性

謝反応とも呼ばれる。

薬物トランスポーターの臨床的意義

トランスポーターの輸送機能の変化は薬物の体内動態や臨床効果に大きく影響する。薬物相互作用を例に挙げる<sup>2,3)</sup>。

DGX とマクロライド系抗生物質クラリスロマイシン(CAM)との併用は、DGX の血中濃度が上昇することから、注意が必要な相互作用である。CAM は P-gp の強力な阻害剤であることから、尿細管上皮細胞に発現する P-gp による DGX の尿排泄を阻害する結果として、血中濃度が上昇する。しかし、相互作用の場合は、腎のみではなく、腸管も重要であることが最近明らかになっている。両薬物を経口投与した場合、CAM は腸管に発現する P-gp も同時に阻害する。その結果、腸管への汲み出しが低下し、吸収率の増加と血中濃度の上昇が生じる。

興味あることに、両薬物の相互作用は、DGX を静注した場合に弱くなる。

リファンピシン(RFP)は多くの薬物代謝酵素を誘導し、併用薬の効果を減弱することが良く知られている。最近の研究より、腸管に発現する P-gp も強力に誘導する。RFP を先行投与し、DGX を経口投与すると、DGX の血中濃度は低下する。P-gp の発現量の増加により、吸収率が低下することによる。これに対し、DGX を静脈内投与すると、経口投与で見られた血中濃度の低下は見られず、RFP 非投与時の血中濃度と同じ推移が認められる。静注された DGX は腸管の P-gp と接触することがないために、投与剤形により相互作用の有無が左右される。トランスポーターに特徴的な相互作用であり、代謝酵素を介した相互作用にはこの機序は見られない。同様な相互作用が、RFP とタリノロール(日本未発売のβ1遮断薬)で報告されている。

表2 主な薬物トランスポーター遺伝子の多型と日本人での頻度

gene	mutation	effect	frequency (%)	遺伝子多型の機能評価	
				<i>In vitro</i> 評価	<i>In vivo</i> 評価
MDR1	-129T>C	-	8.3 (C allele)		
	1236T>C	-	35.4 (C allele)		
	2677G>T	893Ala>Ser	41.7 (T allele)	◎	◎
	2677G>A	893Ala>Thr	21.8 (A allele)		
	2956A>G	986Met>Val	0.5 (G allele)		
	3435C>T	-	49.0 (T allele)		
MRP1	128G>C	43Cys>Ser	1.0 (C allele)		
	218C>T	73Thr>Ile	1.0 (T allele)	◎	なし
	2168G>A	723Arg>Gln	7.3 (A allele)		
	3173G>A	1058Arg>Gln	1.0 (A allele)		
MRP2	-24C>T	-	18.8 (T allele)		
	1249G>A	417Val>Ile	12.5 (A allele)		
	2302C>T	768Arg>Trp	1.0 (T allele)	◎	◎
	2366C>T	789Ser>Phe	1.0 (T allele)		
	4348G>A	1450Ala>Thr	1.0 (A allele)		
BCRP	34G>A	12Val>Met	18.0 (A allele)		
	376C>T	126Gln>Stop codon	1.0 (T allele)	◎	◎
OATP-B	1515C>delete	509Met>Stop codon	0.5 (deletion)		
	109C>T	37Pro>Thr	30.9 (T allele)		
	935G>A	312Arg>Gln	32.8 (A allele)	◎	なし
OATP-C	1457C>T	486Ser>Phe	30.9 (T allele)		
	388A>G	130Asn>Asp	62.9 (G allele)		
OAT3	521T>C	174Val>Ala	15.8 (C allele)	◎	◎
	1454G>T	485Cys>Phe	0.8 (T allele)		
OCT1	1166C>T	389Ala>Val	0.8 (T allele)	なし	◎
	123625C>T	341Phe>Leu	16.1 (T allele)		
	126827A>G	408Met>Val	82.8 (G allele)	◎	◎

表中の変異は、我々の研究室で検討を加えたもので、一部のみを抜粋した。また、健康成人から得たゲノム DNA を試料とした。

先に挙げた DGX-CAM 相互作用でも同様な現象が観察されるが、この場合は誘導ではなく阻害が機序となる。P-gp を介した循環器病薬の相互作用報告にはキニジンの関与が散見される。これは、キニジンが P-gp の強力な阻害剤として働くためである。

#### 薬物トランスポーター遺伝子多型<sup>2~4)</sup>

トランスポーター遺伝子の多型解析は疾患との関連が中心であったが、薬物の体内動態や効果についての知見がここ 2, 3 年で急速に蓄積されつつある。表 2 には、主なトランスポーター遺伝子の多型情報をまとめた。詳細は参考文献を参照されたいが、薬物の吸収率などの動態特性や薬理効果、副作用や相互作用の有無や程度にみる個人差解明が試みられている。

#### おわりに

現在、薬物トランスポーターの機能評価が精力的に進められているが、薬物代謝酵素と同様に比較的基質特異性が低い。すなわち、1 つの薬物が複数のトランスポーターにより輸送されることが多い。そのなかにあって、特異性の高い薬物の体

内動態特性や効果が特定のトランスポーターに大きく影響される。循環器病薬に限定した場合、影響される薬物はそれほど知られていないが、近い将来、爆発的に知見が集積されると思われる。また、従来、薬物の吸収や分布はブラックボックス的存在であったが、分子生物学的にその機序が明らかになり、個々の遺伝情報も考慮した医薬品の適正使用が可能となりつつある。

#### 文 献

- 1) 樋口 駿, 美根和典ら編: 分布と排泄のトピックス. 月刊薬事 2 月臨時増刊号 2001; 43: 29-59.
- 2) 家入一郎, 大坪健司: 薬物トランスポーターの遺伝的多型と臨床的意義. 臨床検査 2004; 48: 139-47.
- 3) Ieiri I, Takane H, Otsubo K: The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 553-77.
- 4) Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, et al: Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 554-65.

(ここでは、細かい参考文献を挙げずに、体系的にトランスポーターを理解するための文献を紹介した。)