17S2-01 薬物トランスポータ研究の新展開: From Bench to Bedside

○乾 賢一

京大・医・病院薬剤部

New Aspects of Drug Transporter Research: From Bench to Bedside

Ken-ichi Inui

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital

【はじめに】

薬物の体内動態を制御する吸収・分布・排泄は、個々の臓器における生体膜透過過程の集積されたものとして考えられる。一般に、脂溶性の高い薬物は、受動拡散によって生体膜を通過するが、荷電を有する低脂溶性化合物の多くは、臓器特異的に発現するトランスポータの介在によって膜透過が厳密に制御されている。また、高脂溶性の薬物であっても、排出型トランスポータによる能動的な汲み出しにより、その動態特性が制御されている場合もある。

現在までに、分子レベルで構造・機能が明らかにされた薬物トランスポータは、ATP駆動型排出ポンプや細胞膜内外のイオン勾配や膜電位を駆動力とする二次性能動輸送系を含めて多彩である[1]。近年、これら薬物トランスポータ群の遺伝子同定に基づく構造・機能解析が進展し、トランスポータ個々の薬物動態学的役割が急速に明らかにされつつある。最近では、薬物体内動態の個人差を証明するための因子としてのトランスポータが注目されており、各臓器におけるトランスポータタンパクの発現量や遺伝子多型解析など創薬や薬物治療への応用を視野に入れた研究が展開されつつある。

このように、個体レベル及び特定の臓器レベルを中心とした薬物動態研究は、1980年代に単離細胞膜小胞や培養上皮細胞を用いた薬物輸送研究へと発展し、トランスポータという膜タンパク質を考慮せずには説明できない現象を次々と明らかにしてきた。更に、近年の分子生物学的手法の導入は、トランスポータの存在を分子レベルで実証するだけでなく、薬物動態研究そのもののパラダイムシフトにも繋がっている。本講演では、小腸や腎臓、肝臓などに発現する薬物トランスポータに焦点を当て、その分子構造や機能特性、さらに創薬・医薬品適正使用への応用の実際について紹介する。

【ペプチドトランスポータ】

経口用β-ラクタム系抗生物質をはじめとする薬物の多くは、pH分配仮説だけでは説明できない良好なバイオアベイラビリティを示す。このような背景から想定されてきたペプチドトランスポータは、1994年Feiらによって単離され、PEPT1と名付けられた[2]。PEPT1は小分子ペプチドの消化管吸収を媒介するが、ペプチド類似化合物を基質として誤認識し輸送する性質も併せ持つ[3-4]。最近では、分子内にペプチド結合を持たないアミノ酸エステル体をも基質として認識することが明らかとされた[5-6]。難吸収性の薬物を一部のアミノ酸で化学修飾し、PEPT1の基質とすることで吸収改善を図る試みが行われている。また、腎に強く発現するPEPT2は、ペプチド類似薬物の尿細管における再吸収に関わることが知られており、特に腎機能低下患者におけるPEPT2の役割解明が待たれている。

【有機アニオントランスポータ】

OATファミリー

膜小胞系を用いた薬物輸送研究によって、腎尿細管の側底膜にはα-ケトグルタル酸などのジカルボン酸と交換輸送する有機アニオン輸送系の存在することが想定されてきた[7]。1997年、関根らによってクローニングされたOAT1は、腎血流量診断薬であるパラアミノ馬尿酸 (PAH) の取り込みを媒介すること、この取り込みは細胞内ジカルボン酸による促進を受けることが示された[8]。さらに、OAT1はPAH以外にも非ステロイド性抗炎症薬 (NASID)、ループ利尿薬、チアジド系利尿薬、抗癌剤メトトレキサート、抗ウイルス薬ジドブジン、cGMP、尿酸及びプロスタグランジンE2など広くアニオン性化合物を認識しそれらの腎移行を媒介することが知られている。最近では、OAT1がメトトレキサートとNSAIDとの相互作用発現部位として重要であることが示され、医薬品適正使用のためのOAT1の重要性が明らかにされつつある[9]。

OATPファミリー

肝に存在するNa⁺非依存性の有機アニオントラン

スポンターとして1994年にクローニングされた $oatp1$ をはじめ、多くのアイソフォームが単離同定されている[10-11]。このファミリーの一員であるOAT-K1及びOAT-K2は、腎特異的に発現しており、メトトレキサートなど高脂溶性のアニオン性化合物の尿細管輸送に関わることが示唆されてきた[12]。最近では、両トランスポーターが腎近位尿管の刷子縁膜におけるメトトレキサート・フォリン酸（商品名：ロイコボリン）救療法の標的因子であることが明らかとなった[13]。

【有機カチオントランスポーター】

細胞内負の膜電位を駆動力とする側底膜型有機カチオントランスポーターとしてOCT1及びOCT2が知られている[14-15]。両者の基質認識特性は類似しているがOCT1が、肝臓に強く発現するのに対しOCT2は腎特異的に発現することが知られている。両OCTは、テトラエチルアンモニウムやMPP、グアニジン、N-メチルニコチンアミド、モノアミン類、プロカインアミド及びシメチジンなど広くカチオン性化合物を基質として認識する[16]。ラットでは、OCT2が性ホルモンテストステロンによる発現調節を受けることが明らかにされている[17]。

【P-糖タンパク質】

薬物トランスポーターとして最初にクローニングされたP-糖タンパク質（MDR1）は、発見された当初は癌細胞における多剤耐性の実体として考えら

れていたが、正常細胞においても重要な役割を担っていることが次々と明らかにされてきた[18]。P-糖タンパク質の代表的な基質として強心配糖体ジゴキシンが知られている。ジゴキシンを服用している患者の多くは、利尿薬や抗生物質、抗不整脈薬などの薬物を併用する場合がある。これまで、クラリスロマイシンやイトラコナゾールの併用によるジゴキシンの副作用発現が、主として腎におけるP-糖タンパク質を介したものであることを明らかにすることができた[19-20]。更に、小腸に発現するP-糖タンパク質が薬物吸収障壁として機能しており、生体肝移植患者及び生体小腸移植患者におけるタクロリムス体内動態の個体間・個体内変動を支配する重要な因子であることが示唆された[21-22]。

【おわりに】

これまでの薬物体内動態に関わるトランスポーター群の研究成果には、日本人研究者が大きく貢献してきたと考えられる。今後、遺伝子多型解析や遺伝子欠損動物等を駆使し、それぞれのトランスポーターの生理学的・薬物動態学的役割を詳細に究明することによって、トランスポーター個々のin vivoにおける重要性が浮き彫りになるであろう。近い将来、新薬の創出並びに薬物治療の最前線において、トランスポーター研究の成果が活用されることを期待したい。

【Abstract】 The membrane transport processes of drugs are critical issues to determine their absorption, distribution and elimination. Recently, various drug transporters have been identified and characterized. In the small intestine, a peptide transporter PEPT1 mediates the absorption of various peptide-like drugs including β -lactam antibiotics as well as amino acid ester compounds lacking peptide bond. In the kidney, the basolateral organic ion transporters OAT1, OCT1 and OCT2 are mediate renal distribution of hydrophilic anionic and cationic drugs, respectively. The OAT1 was indicated to be a potential interaction site between methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the brush-border type OAT-K1/K2 could be a target transporter for methotrexate-leucovorine rescue therapy. The pharmacokinetic roles of P-glycoprotein (MDR1) have been clarified in various tissues. The renal P-glycoprotein was revealed to be an interaction site between digoxin and clarithromycin or itraconazole. In addition, the intestinal P-glycoprotein was suggested to act as an absorptive barrier for tacrolimus in recipients of liver and small bowel transplantation.

【References】 1. Inui, K. *et al. Kidney Int* **58**, 944 (2000), 2. Fei, Y. J. *et al. Nature* **368**, 563 (1994), 3. Saito, H. *et al. J Pharmacol Exp Ther* **275**, 1631 (1995), 4. Terada, T. *et al. J Biol Chem* **273**, 5582 (1998), 5. Sawada, K., *et al. J Pharmacol Exp Ther* **291**, 705 (1999), 6. Irie, M. *et al. J Pharmacol Exp Ther*, **298**, 711 (2001), 7. Shimada, H. *et al. Am J Physiol* **253**, F795 (1987), 8. Sekine, T. *et al. J Biol Chem* **272**, 18526 (1997), 9. Uwai, Y. *et al. Eur J Pharmacol* **409**, 31.(2000), 10. Jacquemin, E. *et al. Proc Natl Acad Sci USA* **91**, 133.(1994), 11. Abe, T. *et al. 蛋白質 核酸 酵素* **46**, 612 (2001), 12. Takeuchi, A. *et al. J Pharmacol Exp Ther*, **in press** (2001), 13. Takeuchi, A. *et al. Kidney Int*, **60**, **in press** (2001), 14. Gründemann, D. *et al. Nature* **372**, 549 (1994), 15. Okuda, M. *et al. Biochem Biophys Res Commun* **224**, 500 (1996), 16. Urakami, Y. *et al. J Pharmacol Exp Ther* **287**, 800 (1998), 17. Urakami, Y. *et al. FEBS Lett* **473**, 173 (2000), 18. Ueda, K. *et al. Proc Natl Acad Sci USA* **84**, 3004 (1987), 19. Wakasugi, H. *et al. Clin Pharmacol Ther* **64**, 123 (1998), 20. Kodawara, T. *et al. 薬物動態* **16**, 5 (2001), 21. Masuda, S. *et al. Clin Pharmacol Ther* **68**, 98 (2000), 22. Hashida T., *et al. Clin Pharmacol Ther* **69**, 308 (2001)