尿酸トランスポーター ABCG2 による高尿酸血症治療薬輸送の検討

中村真希子¹⁾ 豊田 優²⁾ 高田 龍平²⁾
長谷川 弘¹⁾ 市田 公美¹⁾

目 的

薬物排出性トランスポーター ATP-binding cassette sub-family G member 2 (ABCG2) は、消化管の回腸部や腎近位尿細管に多く発現しており、尿酸排泄に大きく寄与している。遺伝子変異による ABCG2 の機能低下は高尿酸血症発症患者の約 8 割に認められ、高尿酸血症の危険因子となる。このことから、高尿酸血症治療薬が ABCG2 によって排出されるのかを明らかにすることは、副作用の惹起を避ける上で重要な課題である。そのため、本研究では、高尿酸血症治療薬アロプリノール及びフェブキソスタットに着目し、ABCG2 による輸送を受けるか検討した。アロプリノールは血中で代謝を受け、主にオキシプリノールとして作用するため、オキシプリノールの輸送についても同様に検討を行った。

方 法

ABCG2 遺伝子を一過性に導入したヒト胎児腎由来 HEK293 細胞から反転膜小胞を調製した。遺伝子ベクターのみ導入した mock 膜小胞も同様に調製した。尿酸 1-3 mM を含む緩衝液を添加した際の取り込み量を HPLC 法により定量し、調製した小胞の ABCG2 輸送能を確認した。さらにアロプリノール及びオキシプリノール、フェブキソスタットを 1-3 mM 添加した際の取り込み量を HPLC 法により定量した。検討化合物に加えて ABCG2 阻害薬 Ko143 を 10 μ M 添加した際の取り込み量も同様に定量した。

結果と考察

尿酸 3 mM 添加した際の ABCG2 発現膜小胞の取り込み量は mock 小胞を有意に上回り、調製した反転膜小胞の ABCG2 輸送能を確認できた。アロプリノールにおける ABCG2 発現膜小胞の有意な取り込み量増加は認めなかったが、オキシプリノール 1-3 mM 及びフェブキソスタット 2-3 mM 添加した際の ABCG2 発現膜小胞の取り込み量は mock 小胞を有意に上回った。さらに、その取り込みは Ko143 の添加により有意に抑制された。よって、オキシプリノールとフェブキソスタットは ABCG2 の輸送基質となることが示された。これは、ABCG2 機能低下を示す高尿酸血症患者においては治療薬の排出能が低下することを示唆しており、今後の高尿酸血症治療において重要な知見である。

1) 東京薬科大学 薬学部 病態生理学教室
2) 東京大学医学部附属病院薬剤部

Makiko Nakamura, Hiroshi Hasegawa, Kimiyoshi Ichida
Yu Toyoda, Tappei Takada