〈抄録〉第22回 日本臨床薬理学会年会 2001年12月14～15日 横浜

MDR1 遺伝子多型に依存したジゴキシン体内動態

堀之内 正 則^{*1} 中 村 任^{*1} 栄 田 敏 之^{*1}
阪 井 俊 介^{*2} 森 田 圭 紀^{*2} 田 村 孝 雄^{*2}
青 山 伸 郎^{*2,3} 白 川 利 朗^{*4} 松 尾 雅 文^{*4}
春 日 雅 人^{*2} 奥 村 勝 彦^{*1}

【目的】

近年、薬物輸送担体 MDR1 (P-glycoprotein) をコードする遺伝子、MDR1 上に一塩基多型 (SNPs) が存在することが明らかとなり、これまで exon 内に約 20 箇所の SNPs が同定されている¹⁾。また、exon26 の C3435T 変異に伴い、MDR1 の組織発現量もしくは MDR1 基質薬物の体内動態が変動しうることが示唆されており、MDR1 遺伝子診断に基づく薬物治療の個別化が期待されている¹⁾。今回我々は、日本人における MDR1 3435 位遺伝子型の頻度分布を明らかにし、さらに MDR1 の基質であるジゴキシンの単回経口投与後の体内動態を追跡した²⁾。また、十二指腸上皮粘膜生検サンプル中の MDR1 mRNA レベルを測定し、MDR1 3435 位遺伝子型との相関を解析した³⁾。

【方法】

MDR1 3435 位遺伝子型の頻度分布は、同意を得た健常人 114 名 (19-76 歳) を対象に、末梢血白血球 DNA を用いて、PCR-RFLP 法もしくは direct sequencing 法にて決定した。遺伝子型の判明した健常人 15 名 (野生型 5 名、ヘテ

ロ型 4 名、変異ホモ型 6 名) に対し、MDR1 の基質であるジゴキシン 0.25 mg を単回経口投与し、経時的に採血、ジゴキシン血清中濃度を FEIA 法にて測定した。また、7 名の被験者から、内視鏡により十二指腸上皮粘膜生検サンプルを採取し、MDR1-mRNA レベルをリアルタイム PCR 法にて定量した。なお、本研究は、神戸大学医学部の倫理委員会の承認を得て実施され、ジゴキシン投与は、医師管理の下、被験者の安全面には十分留意して行われた。

【結果】

日本人健常人 114 名における MDR1 3435 位遺伝子型頻度は、野生型 C/C が 35.1% (40/114)、ヘテロ型 C/T が 52.6% (60/114)、変異ホモ型 T/T が 12.3% (14/114) であった。また、この頻度分布に性差および年齢差は認められなかった。ジゴキシン血清中濃度は、ほぼ全ての被験者において投与後 1 時間でピークに達し、およそ 6 時間以降で見かけ上定常状態になった。MDR1 3435 位の各遺伝子型における最高血清中濃度は、平均、野生型 2.00 ± 0.40 、ヘテロ型 1.56 ± 0.47 、変異ホモ型 1.49 ± 0.36 ng/mL であった。また、4 時間までの AUC は、野生型 4.11 ± 0.57 、ヘテロ型 3.20 ± 0.49 、変異ホモ型 3.27 ± 0.58 ng hr/mL であり、野生型と比較して、ヘテロ型や変異ホモ型で有意に低値を示した。十二指腸上皮粘膜生検サンプル中の MDR1-mRNA レベルは、野生型、ヘテロ型および変異ホモ型で各々、

*1 神戸大学医学部附属病院薬剤部

〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2

*2 神戸大学医学部附属病院第二内科

*3 神戸大学医学部附属病院光学医療診療部

*4 神戸大学医学部附属病院遺伝子診療部国際交流センター

Figure. Serum Concentration-Time Profiles of Digoxin for Three Genotype Groups after a Single Oral Administration of Digoxin

平均 0.20 (N=2)、0.52 (N=2) および 0.76 ±0.51 (N=3, ±SD) であり、野生型と比較してヘテロ型や変異ホモ型での発現が高い傾向にあった。

【考察】

ジゴキシン血清中濃度は、野生型と比較してヘテロ型や変異ホモ型において低値で推移し、*MDR1* 3435 位遺伝子型との相関することが明らかとなった。この要因として、ヘテロ型や変異ホモ型では十二指腸粘膜における *MDR1*-mRNA レベルの高発現しており、十二指腸からのジゴキシンの吸収が制限されていることが推察された。以上の結果は、Hoffmeyer らの結果¹⁾と必ずしも一致しないものの、フェキソフェナジンの単回経口投与後の血漿中濃度が変異ホモ型で最も低いという Kim らの報告⁴⁾と矛盾しない。*MDR1* 遺伝子型の影響に関するこれまでの結果は、報告者間で必ずしも一致しておらず、更なる詳細な検討が必要である。

【文献】

- 1) Hoffmeyer, S., Burk, O., von Richter, O., et al. : Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92** : 3473-3478 (2000).
- 2) Sakaeda, T., Nakamura, T., Horinouchi, M., et al. : *MDR1* genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm. Res.*, **18** : 1400-1404 (2001).
- 3) Nakamura, T., Sakaeda, T., Horinouchi, M., et al. : Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the *MDR1* gene on the *MDR1*-mRNA expression level in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, in press.
- 4) Kim, R. B., Leake, B. F., Choo, E. F., et al. : Identification of functionally variant *MDR1* alleles among European Americans and African Americans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70** : 189-199 (2001).