

薬剤師が知っておきたい小腸トランスポーター

金沢大学医薬保健研究域薬学系薬物動態学研究室

教授 玉井 郁巳

●トランスポーターの特徴を整理しよう●

トランスポーターは、薬物動態を左右する重要な因子として、広く認められています。しかし、トランスポーターと聞くと、なんだか複雑だなという印象をお持ちの方もおみえではないでしょうか。

確かに、トランスポーターの薬物動態への影響は多様です。薬物動態に影響の大きな因子として、薬物代謝酵素があります。この場合は、もし相互作用により活性が低下すれば、クリアランスが低下するため、一律に血中濃度は上昇します。これに対して、トランスポーターの場合は、活性変動の影響は一様ではありません。それにはいくつかの理由があります。

まず、発現組織が吸収を担う消化管であったり、排泄を担う腎臓や肝臓であったりと、多様であることです。また、消化管であったとしても、発現部位、すなわち上皮細胞の血液側か、あるいは管腔側かによっても、薬物動態への影響は変わることがあります。さらに、細胞内への取り込みに働くのか、あるいは細胞外への排出に働くのかという点も重要です。また、同一のトランスポーターが、複数の組織に発現することもやっかいです。どの組織での影響に注意すべきかを、薬物ごとに考えなければなりません。

そして、もう一つは、本質的ではありませんが、名称が複数あることです。たとえば、P-糖タンパク質は、MDR1あるいはABCB1などとも呼ばれます。不慣れな場合には、区別ができなくなって戸惑うことがあります。ただ、今や、各トランスポーターの基本的な情報はいろいろな雑誌やWEB上で入手できます。また、薬物動態への影響が大きなトランスポーターは、10種類程度です。各トランスポーターの特徴を、皆さんなりに一度整理されることをお勧めします。

●消化管のトランスポーターの2つの役割●

それでは、消化管のトランスポーターについての話を進めます。消化管のトランスポーターは、栄養物の吸収という役割と、異物に対するバリアーあるいは解毒という、2つの役割を担っています。

まず、吸収という点で考えてみましょう。栄養物としてグルコースを例としてみます。

グルコースは大量に吸収されますが、それは主に、SGLT1およびGLUT2と呼ばれるトランスポーターによって進みます。興味深いのは、管腔側のSGLT1はナトリウムを駆動力とする能動輸送型ですが、血液側のGLUT2は促進拡散型だということです。つまり、SGLT1によってグルコースは細胞内に高濃度に蓄積します。そして、その結果形成されたグルコースの濃度勾配を利用して、グルコースはGLUT2を介して血液中へと移行するわけです。したがって、生体はエネルギーをSGLT1にのみ供給すればよく、生体にとってはたいへんエコなシステムといえます。このようなエコなシステムは、他の栄養物、胆汁酸や核酸などでも同様に働いています。

これに対して、バリアーあるいは解毒に働く排泄型トランスポーターは少し異なります。代表例はP-糖タンパク質です。P-糖タンパク質は、小腸上皮細胞内から管腔中へと薬物を排出します。そのため、経口投与した薬物の吸収は抑制され、吸収バリアーとして働くわけです。また、血中から小腸上皮細胞内に移行した薬物あるいは老廃物を、管腔内に排泄します。これが、解毒機構となります。ほかにも、BCRPやMRP2と呼ばれる同様なトランスポーターがあります。なお、P-糖タンパク質はABCトランスポーター群に分類されます。ABCはATP Binding Cassetteを意味しますが、ATPの加水分解エネルギーを駆動力として利用します。つまり、生体エネルギーを一時的に消費するため、非常に贅沢なトランスポーターといえます。したがって、トランスポーターを介した吸収抑制あるいは解毒機構は、生体にとって重要であることを連想させます。

以上、消化管のトランスポーターは、吸収型と排出型に分けると少しわかりやすくなります。

●吸収型トランスポーターの薬物動態への影響●

さて、栄養物トランスポーターは、薬物のような異物を、基質として誤って輸送することがあります。その例は、ペプチドトランスポーターPEPT1や有機アニオントランスポーターOATP2B1です。

PEPT1は、ジペプチドやトリペプチドの吸収が本来の役割です。しかし、ペプチドと類似構造を有した薬物も輸送します。その例は、βラクタム抗生物質です。セファレキシムやセフィキシムが経口投与で有効なのはPEPT1によって吸収されるためです。抗ウイルス薬のバラシクロビルやバルガンシクロビルの吸収にもPEPT1が関与します。バラシクロビルは、アシクロビルをバリンエステル体にしたプロドラッグです。アシクロビルの吸収率は20%程度ですが、バラシクロビルでは70%程度と高く、このような吸収率の増大はPEPT1による膜透過の上昇によって説明されます。

OATP2B1は小腸の管腔側膜に発現しています。プラバスタチンなどスタチン系薬物や抗アレルギー薬であるフェキソフェナジンなどの吸収に働きます。OATP2B1の薬物吸収における重要性は、医薬品の吸収に対する遺伝子多型の影響で示されてきました。フェキソフェナジンを経口投与した場合、活性低下を引き起こす遺伝子多型を持つヒトにおいては、野生

型の遺伝子型のヒトに比べて血中濃度が低いという現象です。さらに、OATP2B1は、グレープフルーツ、オレンジ、あるいはアップルジュースなどフルーツジュースによって阻害されます。阻害作用を有する主要成分としてナリンジンやヘスペリジンなどが見いだされています。例えば、アップルジュースとともにフェキソフェナジンを投与した場合、フェキソフェナジンの血漿中濃度は顕著に低下します。この現象もOATP2B1の吸収トランスポーターとしての重要性を示すものと解釈されています。またこのようなジュースの作用は、食品との相互作用のリスクも意味しています。現在、薬物間相互作用の理解は進んできていますし、グレープフルーツジュースの消化管薬物代謝酵素に対する影響も周知されています。これらに対し本現象は、トランスポーター上での薬物—食品間相互作用についての重要性を意味するものと言えます。

●排出型トランスポーターの薬物動態への影響●

一方、排出型トランスポーターとしては、P-糖タンパク質とBCRPが重要です。いずれもいろいろな薬物を輸送し、それらの消化管動態に影響します。BCRPは、潰瘍性大腸炎治療薬のスルファサラジンを輸送します。そのため、スルファサラジンの消化管吸収は抑制されます。その結果、スルファサラジンは消化管下部まで到達しやすくなり、下部での薬効が発現しやすいという、薬理作用的なメリットになっています。また、最近の知見として、BCRPの遺伝子多型は高尿酸血症や痛風と関連することがわかってきました。それは、BCRPを介した尿酸の消化管内への排泄が、低下することで説明されます。これはまさに、BCRPが持つ解毒作用として位置付けられます。

P-糖タンパク質のために吸収性が低い化合物はたくさんあります。フェキソフェナジンはP-糖タンパク質によって輸送されますが、阻害作用を有するリトナビルを併用すると、血漿中濃度は上昇します。これはリトナビルなどで見られる有名なブースト作用のメカニズムの一つとなっています。ハーブのセントジョーンズワートはP-糖タンパク質を誘導します。たとえば、セントジョーンズワートを2週間程度服用するとP-糖タンパク質の発現量が増大し、その結果ジゴキシンの血漿中濃度は有意に低下します。したがって、特に治療域が狭いような医薬品の服用中は、セントジョーンズワートの服用に関して確認が必要です。なお、注意することとして、リトナビルやセントジョーンズワートはCYP3A4にも作用するという点です。P-糖タンパク質とCYP3A4は共通の薬物に働くことが多いため、得られた結果がいずれに起因するのかを明確にすることは、簡単ではありません。

もう一点、注意です。P-糖タンパク質によって輸送されるにもかかわらず、良好な吸収性を示す医薬品が数多くあります。その理由の一つは、経口投与後は消化管内に高濃度で存在するため、P-糖タンパク質を飽和させてしまうことです。その他にも膜透過性が高い場合にはP-糖タンパク質の影響が見られにくい等が考えられますが、対象薬の投与量から推定できる濃度と親和性を比較してみてください。どの程度飽和する可能性があるかを類推することができます。

以上、消化管トランスポーターの薬物動態への影響の概要でした。

最初に申し上げましたように、薬物動態に対するトランスポーターの薬物の血漿中濃度への影響は、増加するのか低下するのかを単純には説明できない場合もあります。トランスポーターの特徴、医薬品との親和性、さらに各医薬品の薬物動態特性から総合的に判断することが大事です。一方、これまで説明できなかった薬物動態上の変動現象が、トランスポーターの概念を導入することによって説明できる可能性もあります。これを進めればまさに研究になるわけですが、そのような観点からもトランスポーターを考えていただければ幸いです。