

医薬品探索・開発における薬物トランスポーター研究のインパクト
Impact of drug transporter studies on drug discovery and development

杉山 雄一

東京大学・院・薬学系研究科

Yuichi Sugiyama, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

これまで、国の内外をとわず、in vitroの薬効の強さのみを指標に医薬品の開発をすすめていった場合、それらの薬物動態的特性の悪さ（バイオアベイラビリティの低さ、薬物相互作用の受けやすさ、個人差の大きさ、病態の程度による変動の大きさなど）のため、十分な薬効が得られなかったり、副作用発現により、開発が中止になることが続出している。一方、近年の分子生物学、細胞生物学の発展により、ヒト組織、オルガネラのみならず、ヒト型酵素・トランスポーターを発現させた細胞を用いて薬物動態を評価することが可能となった。そのためには、簡便なin vitro 実験系を用いた評価系の確立が必要となる。本発表においては、私たちの研究を中心に、種々のトランスポーターを分子多様性、基質特異性、組織選択性の観点からオーバービューするとともに、トランスポーターの関与する動態特性を最適化する方法についても紹介する。

これまで多くの医薬品の肝胆系移行、腎移行がトランスポーターによることが証明されてきた。肝や腎に発現するトランスポーターは、薬物の体外への排出に関与しており、これらをうまく利用することにより、排泄過程の制御が可能である。腎機能の個人間変動が予測される場合には胆汁排泄が、肝機能の変動が予想される場合には尿中排泄が主な消失経路になるように薬をデザインすることにより、血中濃度の個人間変動を最小限に押さえることができる。近年、トランスポーターの関与する薬物間相互作用、遺伝子多型に関する知見も集積されている。肝臓におけるアニオン系薬物の取り込みに関与するOATP-C/OATP2の遺伝子多型と機能変化および薬物間相互作用についての最近の解析結果も報告する。これら遺伝子多型には人種差の大きいものも存在し、今後の医薬品解析において問題になることが推測される。

今後の展開： 医薬品開発初期段階において数多くの化合物を評価できるトランスポーター評価系が必要になる。このようなスクリーニング系として、ダブル発現系が期待される。MDCK 細胞のような極性を有する細胞を用いて、血管側に取り込みに関与するトランスポーター、管腔側に排泄に関与するトランスポーターを共発現させる。その経細胞輸送を測定することにより、血中から胆汁中、尿中排泄に相当する能力を評価することが可能になる。生体内におけるトランスポーターの局在性、輸送の方向性を空間的に再現できるダブル発現系は、医薬品開発のための強力なツールになると考えられる。

参考文献

- 1) N.Mizuno, T.Niwa, Y.Yotsumoto and Y. Sugiyama: Impact of drug transporter studies on drug discovery and development *Pharmacol Rev.* 55: 425-461 (2003),
- 2) Y. Shitara, T.Itoh, H.Sato, A.Li and Y.Sugiyama: Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A *J.Pharmacol.Exp.Therap.* 304: 610-616 (2003),
- 3) M.Sasaki, H.Suzuki, K.Ito, T.Abe and Y.Sugiyama: Transcellular transport of organic anions across double-transfected MDCK II cell monolayer expressing both human organic anion transporting polypeptide (OATP2) and multidrug resistance associated protein2 (MRP2). *J.Biol.Chem.*, 277; 6497-6503 (2002),
- 4) Y. Nishizato, I. Ieiri, H. Suzuki, M. Kimura, K.Kawabata, T. Hirota, H.Takane, S. Irie, H.Kusuhara, Y. Urasaki, A. Urae, S.Higuchi, K. Otsubo and Y. Sugiyama: Polymorphisms of OATP-C(SLC21A6) and OAT3(SLC22A8) genes: Consequences for pravastatin pharmacokinetics *Clin.Pharmacol.Therap.* 73:554-565 (2003)