

29-0572

OATP1B1 (OATP-C) の輸送活性に与える薬物の影響 : OATP1B1 発現細胞を用いた解析

○山下 恵子¹, 亀山 良雄^{1,2}, 橋詰 美里¹, 小林 カオル¹, 細川 正清¹, 千葉 寛¹
(¹千葉大院薬,²日本化薬創薬研)

【目的】 Organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1/OATP-C) は肝細胞血管側膜上に特異的に発現している薬物トランスポーターであり、様々な化合物の肝臓への取り込みに重要な役割を果たしている。本研究では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (statins) と併用することによりミオパチーなどの筋障害を引き起こすことが報告されている 16 種類の薬物について、各薬物の OATP1B1 による細胞内輸送に対する阻害効果を調べることにより、OATP1B1 を介した相互作用の可能性を検討した。【方法】日本人において最も頻度の高いアレルである OATP1B1*1b を発現させた HEK293 細胞を用いて、OATP1B1 の標準的基質である [³H]estradiol 17 β -glucuronide (E₂17 β G) および [³H]estrone 3-sulfate (E₁S) の OATP1B1 による細胞内輸送に対する各薬物の阻害効果を測定した。検討を行った 16 種類の薬物のうち、IC₅₀ 値の低かった 6 種類の薬物については statins の輸送に対する阻害効果を LC/MS/MS を用いて測定した。【結果】今回検討した 16 種類の薬物のうち、E₂17 β G および E₁S 両化合物の輸送阻害が認められた薬物は、cyclosporin A, tacrolimus, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, verapamil, digoxin, ritonavir および nefazodone であった。また、E₁S の輸送は阻害しないが E₂17 β G の輸送阻害が認められた薬物は、gemfibrozil, warfarin および diltiazem であった。Atorvastatin の輸送阻害については、E₂17 β G あるいは E₁S を基質として用いた場合と同様の結果が得られており、他の statins に関しては現在検討中である。