

S2-3

**消化管における breast cancer resistance protein (BCRP) と代謝酵素の interplay**  
**Interplay between breast cancer resistance protein (BCRP) and metabolizing enzymes in the intestine**  
榎園 淳一<sup>1</sup>, 楠原 洋之<sup>2</sup>, 杉山 雄一<sup>2</sup> (<sup>1</sup>協和発酵工業 医薬研究センター 薬物動態研究所, <sup>2</sup>東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態教室)

消化管は経口摂取された薬物に対する最初の障壁であり、代謝酵素や排出トランスポーターなど薬物の吸収を抑制する様々な機能を有している。消化管に存在する主な代謝酵素として cytochrome P-450 (CYP)、carboxylesterase (CES)、UDP-glucuronosyltransferase (UGT) および sulfotransferase (SULT)、消化管管腔側への排出に働くトランスポーターとして P-糖蛋白、MRP2 および BCRP の3つの ABC トランスポーターがあげられる。いずれの酵素・トランスポーターも広範な基質選択性を示すが、CYP3A4 と P-糖蛋白は重複した基質選択性を示し、MRP2 と BCRP は CES、UGT、SULT により生成した代謝産物を基質とすることから、これらの代謝酵素やトランスポーターは個別に機能しているだけでなく、協奏的に働くことで効率的な生体異物の解毒システムを構築していることが明らかとなりつつある。したがって、薬物の消化管吸収抑制機構を理解するためには、発現分布の比較や機能的な関連性についても研究する必要がある。本講演では、BCRP を題材に、消化管における代謝酵素とトランスポーターの機能連関の重要性について議論したいと思う。我々はこれまでに、マウスの消化管における 4-methylumbelliferone (4MU) の硫酸抱合活性と Bcrp による 4MU sulfate の輸送活性がともに消化管下部で高いことを見出している。BCRP と SULT の類似した分布が効率的な解毒作用に重要であると考えられる。