

S2-6

消化管吸収における transporter の寄与：医薬品開発における評価法と問題点
Contribution of intestinal transporters to drug absorption: Strategy for drug discovery

荻原 琢男¹ (¹高崎健康福祉大学薬)

消化管上皮細胞は、栄養物質などを効率よく体内に取り込む機能と異物の進入を防ぐ機能を持ち、それぞれ influx transporter、efflux transporter がその役割の一部を担っている。いくつかの influx transporter は生体本来の基質と構造的に似ている薬物も輸送することから、経口剤の創薬における利用が期待されており、成功例も報告されている。しかしながら、経口剤として世に出るまでに至った化合物は結果的にうまくいった幸運な例とも考えられ、transporter がどの程度経口吸収に寄与しているのか明確ではない事例も多い。さらに influx transporter の基質であることは、非線形性、薬物間相互作用などの観点から厄介な性質になり得ることもあり、“探索段階の初期から transporter の利用を想定する”ことの戦略性はまだ脆弱である。

さらに厄介なのが、P-糖タンパク(P-gp)に代表される efflux transporter の関与である。P-gp の基質となる医薬品のほとんどがむしろ消化管での吸収が良好であることから、「P-gp は医薬品の吸収に影響するとしても経口吸収を諦めるほどではない」という考え方が支配的である。しかしながら、これは既に世にでている医薬品を検討した結果からの結論であるとも考えられ、近年、企業内研究、ことに探索段階の初期において、薬物の吸収動態を説明するためには efflux transporter の関与を無視できない事例が見出されている。本講演ではこれらの事例のいくつかを紹介し、評価方法、問題点、さらに解決の手法について考察する。