

抗がん剤エトポシドの反復経口投与による腸管 P-glycoprotein の発現と経口モルヒネの鎮痛効果に及ぼす影響

○小堀 宅郎¹, 原田 慎一¹, 中本 賀寿夫¹, 徳山 尚吾¹

¹神戸学院大薬

現在、がん患者に対する治療早期からの緩和ケアの必要性が掲げられ、抗がん剤治療と並行して医療用麻薬の経口投与による疼痛緩和が推奨されている。一方、抗がん剤の反復投与によって、薬物トランスポーターの発現が誘導され、種々の薬物の体内動態に影響を及ぼすことが問題とされている。これまでに我々は、経口投与された薬物の吸収過程を制御する薬物排出トランスポーターの腸管 P-glycoprotein (P-gp) に着目し検討を行ってきた。その中で、抗がん剤 etoposide (ETP) の反復経口投与は、低分子量 Gタンパク質である RhoA の活性化を介して腸管 P-gp の発現量を増加させ、P-gp の基質である morphine の経口投与後の鎮痛効果を減弱させることを明らかにしている。近年、ezrin/radixin/moesin (ERM) が P-gp の足場タンパク質として機能し、P-gp の細胞膜上での安定発現・機能制御において重要な役割を担うことならびに RhoA が ERM の活性を制御することが報告されている。本研究では、ETP の反復経口投与による腸管 P-gp の細胞膜上での発現調節機構における RhoA および ERM の関与と、これらの変化が経口 morphine の鎮痛効果へ及ぼす影響について検討を行った。ETP の反復投与終了後、腸管の細胞膜画分における P-gp、RhoA および ERM の発現量は、対照群と比較して増加し、morphine の鎮痛効果は減弱した。なお、これらの作用は RhoA 活性化の指標となる細胞膜移行を阻害する rosuvastatin の併用処置によって抑制された。これらの知見から、ETP の反復投与による腸管 P-gp の発現増加を介した経口 morphine の鎮痛効果の減弱機構に RhoA、ERM が関与することが示唆された。