

21PO-pm301

第二世代 BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害薬の輸送に対する ABCG2 の遺伝子多型の影響

○井上 裕貴¹, 斎藤 健一², 新井 美砂¹, 大森 丈彰¹, 小野塚 真理^{1,2}, 近藤 正巳², 佐野 和美¹, 花田 和彦¹, 中川 大³, 池上 洋二¹ (明治薬大,²埼玉医大総合医療センター薬,³中部大応用生物)

【目的】第二世代 BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤 (TKIs) のダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブは、イマチニブ耐性または不耐容の慢性期骨髄性白血病において高い寛解率を示すが、治療効果や副作用症状により投与量を調節する必要がある。これは、血中濃度に個人差が生じることが原因と考えられるが、この薬物の体内動態には ATP-binding cassette (ABC) トランスポーターである ABCG2 が関与していることが推測される。また、ABCG2 の遺伝子多型 V12M と Q141K は日本人で比較的高頻度で認められ、特に Q141K では蛋白発現量が低下することが知られており、ABCG2 の遺伝子多型がこれらの薬物の血中濃度に個人差を生じさせる原因の一つとなると考えられる。そこで本研究では、これら ABCG2 による TKIs の輸送及び TKIs による ABCG2 の輸送機能の阻害について検討を行った。

【方法】ABCG2 野生型、V12M および Q141K 遺伝子導入 Flp-In-293 細胞を用い、WST-8 assay および細胞内薬物蓄積試験により、Q141K が TKIs の輸送に及ぼす影響、および ABCG2 の基質輸送に及ぼす TKIs の影響について検討を行った。

【結果・考察】Q141K によるボスチニブの輸送の低下は認められなかったが、ダサチニブおよびニロチニブは野生型に比べ Q141K で輸送の低下が認められた。一方、V12M では野生型に比べダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブのいずれも輸送能の低下が認められた。また、TKIs による ABCG2 の輸送能の阻害に対して、遺伝子多型の有無により阻害される程度が異なることが示唆された。以上の結果から、遺伝子多型により ABCG2 の TKIs 輸送能が低下するため、ABCG2 の遺伝子多型が TKIs の血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられる。