

消化管吸収とトランスポーター

立命館大学情報理工学部
生命情報学科
藤田 卓也

【薬物吸収におけるトランスポーターの位置づけ】

従来からのセレンディピティー的な新薬開発に加えて、21世紀の創薬は最初に分子標的を決定し、それに適応する化合物をできるだけ短時間で選択するという、より戦略的な開発手法になっている。すなわち、創薬目標に適合した薬効を示すリード化合物の探索からリード化合物の最適化に至るプロセスにおいては、受容体や酵素の発現系やヒト初代培養細胞を用いる試験などが創薬初期段階で導入され、これまでの手法より大きく進歩した。こうしたゲノム創薬をはじめとした新しい化合物の探索研究に注目が集まりがちではあるが、その有効性と安全性が確保されなければ決して医薬品として医療現場に供されることはない。上記の現在の創薬 strategy に従って新規に合成、選択される化合物は、分子量が大きい、多くの官能基を有している、脂溶性が高い(難溶性)などの理由で、投与後、医薬品として望ましくない体内動態を示すものが多いことが指摘されている。また、依然として非臨床試験で使用する動物とヒトとの間の薬物動態、薬理効果、毒性などの面では整理しきれていない種差の問題も指摘されている。薬物動態研究では、こうした問題に共通する話題のひとつとして transporter が挙げられており、transporter のゲノム情報、基質認識における種差の整理が、動物種間の体内動態の差異やヒトにおける薬物吸収動態を予測するために重要であるという認識が高まっている。

経口投与された薬物の生物学的利用能 (bioavailability) を決定する因子として主に、消化管上皮細胞を介した膜透過性と小腸及び肝臓での安定性・代謝が挙げられる。小腸上皮細胞膜を介した膜輸送は、多くの場合、薬物の脂溶性に従う単純拡散によって支配され、イオン型薬物の場合には、pH 分配仮説による膜透過が進行する。しかし、本仮説に従わない例も見受けられ、その理由の一つとして transporter を介した選択的な膜輸送の存在が挙げられる。

これまでに多くの transporter 分子が小腸上皮細胞に発現することが示されている。その一部を模式的に図1-21に示す。このような transporter は栄養物の積極的な摂取や異物や老廃物の消化管管腔内への分泌に働いている。薬物の中には、これらの transporter を介して輸送され、それが吸収性を規定していることも既に明らかになってきているものがある。従って、薬物吸収全体を評価するためには、transporter を介した膜輸送の各医薬品あるいは医薬品候補化合物への寄与の有無を明確にすることは必須であり、transporter 活性を適正に評価することなしで、十分な吸収性評価を行うことは困難であるのが現状である。

【トランスポーター分子の分類】

小腸上皮細胞に発現する transporter は薬物吸収への影響の観点からは 2 種類に分類される。一つは促進拡散型あるいは2次性能動輸送型の solute carrier transporter 群 (SLC family) あり、消化管では多くの SLC transporter が薬物や食物由来の栄養物の摂取に働いている。これらの主たる機能は、主に細胞外から細胞内への物質の取り込みであり、吸収の第一段階である管腔内から上

皮細胞内への刷子縁膜輸送には必須の transporter である。もう一つは、ATP の加水分解のエネルギーを利用して化合物を細胞外に排出する 1 次性能動輸送型の ATP binding cassette transporter (ABC) 群 (ABC family) である。これらは異物解毒・生体防御システムとして働いていると考えられており、機能的には上述の SLC transporter とは異なり、細胞内から細胞以外への排出・汲み出し輸送活性を有している。その幅広い基質認識性のために、生体異物である医薬品類の膜透過にも幅広く関与し、消化管吸収のみならず、血液脳関門機能や腎・肝からの異物排泄に関わるなど、薬物の膜輸送に広く関わっている。現在までにヒトでは、ABC family として 7-family 49 遺伝子、SLC family として 46-family 360 遺伝子程度が同定されており、一部は消化管での存在とその機能発現が確認されており、またその他にも多くの分子が消化管にも発現していると考えられる。

SLC transporter と医薬品の消化管吸収

消化管からは、ペプチド、糖類、ビタミンを始めとする様々な生体必須物質が吸収される。これら低分子の栄養物は水溶性が高いため、膜透過のためには transporter が必要であり、実際にそれぞれ特異的な transporter により積極的に吸収されている。例えば栄養物の吸収に関与する influx transporter として、オリゴペプチド transporter PEPT1、ヘキソース transporter SGLT1 や GLUT2、ビタミン C transporter SVCT1、胆汁酸 transporter ASBT が小腸上皮細胞の刷子縁膜側に発現している。これらの SLC transporter の中で実際に临床上使用されている医薬品の吸収に働いていることが明確な分子としてペプチド transporter PEPT1 がある。ペプチド transporter は食品中タンパク質の分解産物であるジ・トリペプチドの摂取に働くが、構造的に類似したペプチド様薬物である β -ラクタム抗生物質などの薬物吸収にも働いている。その他にもまだ明確ではないが、薬物吸収に関与する transporter として有機アニオン transporter OATP (organic anion transporting polypeptide) や、分子未知であるが transporter の関与が示されている薬物吸収例は数多くある。しかし、現状ではいずれの transporter 分子がどの程度寄与しているかについての明確な実証はない。また、ヒトでの吸収が良好な場合には transporter の関与が十分考えられるが、関与する SLC transporter 分子の同定に至っていないのが現状である。従って、精度の高い吸収予測・評価のための手法の樹立のためには、吸収に関与する transporter 分子の同定ならびにそれらの吸収過程における定量的評価が必須である。

ABC transporter と医薬品吸収

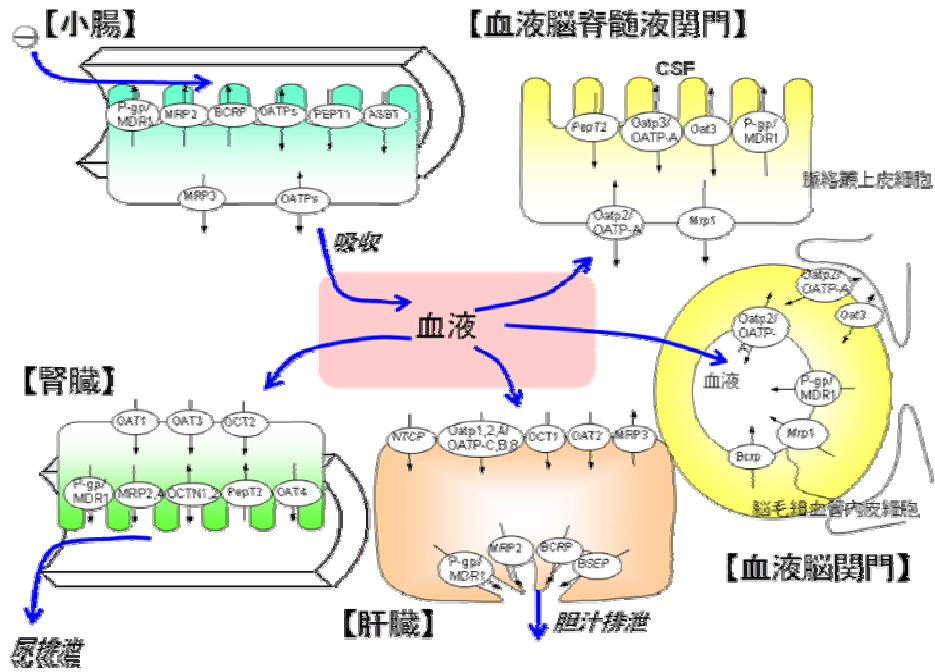
消化管に存在する排出 (efflux) transporter としては、代表的なものに P-糖タンパク質 (P-glycoprotein, P-gp) があげられる。P-gp は 1970 年代に、抗がん剤に対する多剤耐性を獲得した癌細胞において過剰に発現していることが発見され、多様な抗がん剤を細胞外に排出輸送することから、多剤耐性因子として位置付けられ研究が進展した。その後 1990 年代になると、P-gp は癌細胞のみならず、脳、肝臓、腎臓、小腸をはじめ様々な正常組織で薬物の排泄や移行性を制御していることが明らかとなった。現在では、P-gp は小腸では刷子縁膜側に存在し、経口投与された薬物の膜透過を低下させる因子の 1 つであると考えられている。したがって、医薬品開発において P-gp の基質であることが消化管吸収の低下につながると危惧され、新薬開発段階において P-gp の基質になるかの検討が行われている。

しかしながら、医薬品の中には P-gp の基質でありながら経口投与後の消化管吸収性が良好である薬物も存在し、P-gp の影響の有無に関与する因子を再整理する必要があると考えられているのも事実である。さらに、P-gp の基質である tacrolimus は、P-gp 遺伝子である *mdr1a* のノックアウトマウスにおいて脳移行性が 6 倍も上昇するにもかかわらず、小腸からの吸収性はほとんど変化していないことも報告されている。このように、血液脳関門に発現している P-gp はその基質となる薬物の脳移行性を抑制しているのに対して、消化管吸収に対する P-gp の影響は顕著ではない場合もあり、その吸収における定量的な寄与をもとに薬物の吸収性を予測することが必要である。このように消化管での P-gp の影響に多様性がある原因の一つは、消化管腔中では薬物が高濃度に存在するという消化管組織の特性によるものと考えられる。このような、メカニズムの点と、実際の吸収が生じている場での濃度やその他ミクロな環境を適切に評価できる P-gp の医薬品に対する評価系の樹立は必須である。

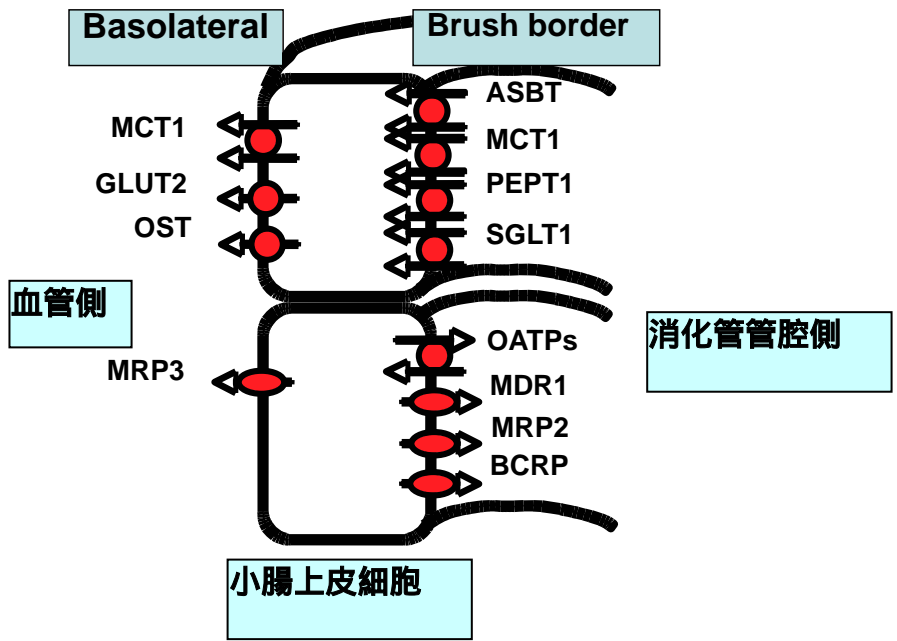
さらに、消化管においては P-gp 以外の ABC transporter として BCRP (breast cancer resistance protein) や MRP (multidrug resistance associated protein) の存在も知られており、それら efflux transporter の吸収への影響を予測できる評価系を樹立することも必要である。

【消化管吸収における種差】

周知のように、経口剤は最も望まれる投薬形態であり、優れた薬効を示す化合物をいかに経口製剤化するかが医薬品開発にとって重要である。薬効を大きく左右する薬物の吸収性の評価法に関しては、*in vivo* から *in vitro*、*in silico* に至る様々な方法論が開発されてきた。「実際の医薬品開発においては、どの評価法が best で、どこまで(最終的にはヒトの消化管吸収性まで)評価できるのか？」という議論が常になされるが、現時点では統一見解が得られていない。また、製薬企業においては薬物の *in vivo* 消化管吸収性評価にラット(マウス)、イヌ、サルが用いられているが、これらの種で得られる消化管吸収性 ($FaFg$) が異なる場合、ヒト消化管吸収の予測はどの動物種を用いるべきかについてもケースバイケースであることが多い。肝利用率 (Fh) については、それぞれの動物種での肝ミクロソームを用いることで *in vitro* から *in vivo* へスケールアップすることがほぼ可能であることから、こうした問題を整理することで *in vivo* における薬物の消化管吸収をある程度まで予測することが出来ると考えられる。従って、消化管吸収において種差を規定している要因は何か、消化管吸収に P-gp や BCRP、MRP などの排出 transporter は関与しているのか、の 2 点が薬物吸収研究で現在明らかとすべき問題点である。



参考1 薬物動態に関わるトランスポーターの組織分布



参考2 消化管上皮に発現している薬物トランスポーター

参考3 様々な医薬品の消化管吸収率における P-gp の影響

Compound	p-gp substrate?	消化管吸収率 (%)		
		野生型マウス	p-gp KO マウス	ヒト
Caffeine	NO	100	100	100
Propranolol	NO	37.8	33.2	79.8
Verapamil	Yes	39.5	41.4	75.9
Quinidine	Yes	21.2	23.4	95.0
Colchicine	Yes	61.2	68.3	54.0
Fexofenadine	Yes	34.2	80.8	47.8
Paclitaxel	Yes	9.57	39.9	4.98