

はじめに

体循環を介してネットワークを構築する生体の各臓器は、栄養物等生体に必要なものを積極的に細胞内に取り込み利用する一方で、代謝物や薬物等の異物を代謝・解毒し細胞外へと排出する。これら生体膜輸送過程に対して、細胞膜上に発現するトランスポーター群は多様な分子認識・輸送機構と発現分布によって重要な役割を担っている。このような生理機能の詳細を明らかにし制御することができれば、医薬品の薬効を最大限に発揮させ毒性を最小にする道が開かれる¹⁾。薬物動態特性を至適化するもう一つの技術として、高分子ドラッグキャリアーを用いた製剤も近年一部実用化されている。本講演では、我々研究の結果を交えてそれぞれのアプローチの例を紹介し話題提供としたい。

1. 消化管トランスポーターを利用した吸収改善

小腸吸収上皮細胞の刷子縁膜に発現するオリゴペプチドトランスポーターPEPT1は、ジ-, トリペプチドのみならず、ペプチド類似構造を有する β -ラクタム抗生物質やACE阻害薬、抗がん薬のベスタチン、ペプチド構造を持たない抗ウイルス薬バラシクロビルや、4-アミノフェニル酢酸、 β -アミノレブリン酸などの多様な化合物をも輸送することが明らかにされ、さらに β -アミノ基をもち鎖長の異なるモデル脂肪酸を用いた研究からアミノ基とカルボシキル基とが4CH₂ユニット分の距離をもつ配置が基質としての最低基本構造であることが示唆されている。消化管吸収改善の具体的な応用例として、パーキンソン病治療薬として用いられるレボドパのPhe-ジペプチド誘導体²⁾や、抗ウイルス薬アシクロビルのVal-エステルプロドラッグ³⁾等が挙げられる。このような広い基質認識を持つトランスポーターを今後のドラッグデザインに利用することは有効であろう。

2. トランスポーターを介した肝選択的移行メカニズム

プラバスタチンは水溶性のHMG-CoA還元酵素阻害剤で肝臓におけるコレステロール合成を選択的に阻害する。プラバスタチンが肝臓に特異的に発現する有機アニオントランスポーターOATP-Cの良好な基質であることが明らかにされ、本トランスポーターがプラバスタチンの肝臓への選択的な移行メカニズムとして重要であると考えられている⁴⁾。一方、本薬剤は水溶性であるにもかかわらず良好な吸収が得られるが、そのメカニズムとして消化管に発現する有機アニオントランスポーターOATP-Bの関与が示唆されている⁵⁾。

薬物の臓器選択性移行にトランスポーターが関与するもう一つの例として、現在開発中の抗尿酸血症治療薬Y-700が挙げられる。高尿酸血症は痛風の基礎疾患であり、尿結石やさまざまな腎疾患を引き起こす代謝的疾患でもある。現在尿酸生合成阻害薬としてアロプリノールが用いられているが、腎排泄型であるため腎不全患者に対しては慎重投与となる。それに対して、Y-700は肝臓において尿酸生合成に重要なキサンチンオキシダーゼを作用点とし、肝臓に効率よく取り込まれる。ラット単離肝細胞を用いた取り込み実験から、我々はOat2と類似した有機アニオントランスポーターがY-700の効率的な肝取り込みに関与することを明

らかにした⁶⁾。

3 . HSR-903 の肺移行

ニューキノロン抗菌薬の組織移行性は一般的に良好で、各組織に共通な何らかの輸送機構が存在すると考えられている。HSR-903 は、ラット肺における未変化体の組織対血漿中濃度比は経口投与4時間後に約12倍にも達しその高い肺移行性から肺感染症への有効性も期待される。単離肺細胞および単離肺還流系を用いて、HSR-903 の肺における輸送機構を解析した結果、薬物濃度に対して飽和性の顕著な取込活性が検出され、Na⁺、Cl⁻依存性でS-光学異性体選択的な輸送系の存在が示された⁷⁾。本輸送系はグレバフロキサシン、スパルフロキサシン等のニューキノロン抗菌薬をも認識するが、HSR-903 の高い肺移行性はこのようなトランスポーターの認識によるものである可能性が示唆された。また多くのキノロン抗菌薬は主に尿中に排泄されるが、HSR-903 およびその抱合代謝物は肝臓胆管腔膜上に発現する有機アニオントランスポーターMRP2の基質となることから胆汁中への排泄が主となる。このようなトランスポーターによる認識は、腎機能の低下がみられる高齢者に対する治療に対して有利な特性となる。

4 . H1-アンタゴニストの脳移行回避

エバスチンは中枢性副作用の少ないH1-アンタゴニストであるが、その体内動態特性の秘密は血液脳関門における輸送メカニズムにある。エバスチンは体内で活性代謝物であるカレバスチンに変換される。エバスチンおよびカレバスチンの脳移行性はmdr1ノックアウトマウスにおいて顕著に高いことから、P-糖タンパク質を介した積極的な脳内からの排除が示されている⁸⁾。一方、血液脳関門には古典的H1-アンタゴニストであるメピラミンの脳内取込に働く輸送系の存在が示されているが、両性イオン性のカレバスチンはこの輸送系に対する認識を受けにくいことも明らかにされている⁸⁾。このような血液脳関門の取込および排出輸送系の認識特性をふまえることにより、中枢性副作用の回避戦略をたてることも可能である。

5 . 抗がん薬のデリバリー

腫瘍への抗がん薬デリバリーとして、Doxil, AmBisome, NK911 等高分子キャリアーのEPR効果による方法はすでに臨床応用に至っている。

一方、1997年に著者らは、正常組織では小腸および腎臓にのみ発現するペプチドトランスポーターが、幾つかのヒト由来がん細胞株にも発現しジペプチド構造を持つ抗がん薬ベスタチンを認識することを見出した^{9,10)}。このことから正常組織での発現が限局し、がん細胞にも発現するペプチドトランスポーターが、がん特異的な薬物送達の分子標的として応用できるのではないかとこの着想に至った。PEPT1を安定発現するHeLa細胞を作成したところ、PEPT1を高発現する細胞株はベスタチン取り込み活性が高く、またベスタチン感受性も亢進しベスタチン存在下での細胞増殖が顕著に抑制された¹⁰⁾。この細胞をヌードマウスの皮下に移植して、ベスタチンの腫瘍移行性をin vivoで検討した結果、ベスタチンはPEPT1を高発現する腫瘍に効率よく集積した。更にベスタチンの経口投与によって腫瘍の増殖は顕著に抑制された⁹⁾。この様に組織に特異的に発現するトランスポーターを見いだすことにより、それを分子標的としたデリバリーが今後可能になると期待される。

6. 抗 B 型肝炎ウイルス薬の肝デリバリー

抗 HIV 薬として開発が進められていたアデフォビルは腎近位尿細管上皮細胞の側底膜に発現する有機アニオントランスポーター OAT1 の基質となることから腎毒性が問題となり開発が断念された。一方でアデフォビルは *in vitro* で B 型肝炎ウイルスに対してより強力な活性を持つことから、アジア糖タンパク質受容体に親和性を有する物質をキャリアーとしてレセプター介在エンドサイトーシスを利用した肝ターゲティングが試みられている¹¹⁾。しかし細胞膜上に発現するトランスポーターを利用すれば、主薬のキャリアーからの放出さらにエンドソームから細胞質への放出等の従来法における問題が解決できる。そこで著者らは腎臓に限局して発現する OAT1 を薬効部位である肝臓に発現誘導することによって、アデフォビルの肝送達ができるかを検討した。OAT1 を *in vivo* で発現するアデノウィスルベクターを作成し、マウスに静脈内投与することで OAT1 を肝臓に発現した。その後 [³H]アデフォビルを静脈内投与し、1 時間後の Kp 値により肝臓への分布を検討したところ、Kp 値は正常動物の約 13 倍に増加した^{1,12)}。今後より安全な発現ベクターの開発や、トランスポーターの発現制御のメカニズムの解明が進むことによって、トランスポーターを利用した能動的な薬物送達が行える可能性も期待される。

おわりに

これまでトランスポーター cDNA の *in vitro* 発現系を用いた機能解析が活発に行なわれることによって、その基質認識特性の詳細が明らかになり、薬物の分子設計に重要な知見を与えてきた。ごく最近、トランスポーターの新たな機能として細胞内情報伝達の分子スイッチに情報を受け渡すゲートウェイとしての働きも明らかにされつつある。今後は、これらトランスポーターを薬物体内動態の制御因子としてのみならず、新たな薬物療法のための分子標的として様々な角度から研究を展開してゆく必要がある。

文 献

1. Sai Y., *Yakugaku Zasshi*, **123**, 413-422 (2003).
2. Tamai I., Nakanishi T., Sai Y., Leibach F.H., Tsuji A., et al., *J. Pharm. Sci.*, **87**, 1542-1546 (1998).
3. Balimane P.V., Tsuji A., Sinko P., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **250**, 246-251 (1998).
4. Hsiang B., Zhu Y., et al., *J. Biol. Chem.*, **274**, 37161-37168 (1999).
5. Kobayashi D., Nozawa T., Tsuji A., Tamai I., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, (2003), *in press*.
6. 中村桂子、崔 吉道、辻 彰 等、日本薬剤学会第 18 年会講演要旨集, **63**, 197 (2003).
7. Murata M., Tamai, Sai, Tsuji et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **289**, 79-84 (1999).
8. Tamai I., Kido Y., Yamashita J., Sai Y., Tsuji A., *J. Drug Target.*, **8**, 383-393 (2000).
9. Nakanishi T., Tamai I., Sai Y., Sasaki T., Tsuji A., *Cancer Res.*, **57**, 4118-4122 (1997).
10. Nakanishi T., Tamai I., Takaki A., Tsuji A., *Int. J. Cancer*, **88**, 274-280 (2000).
11. Bijsterbosch M. K., Ying C., et al., *Mol. Pharmacol.*, **60**, 521-527 (2001).
12. 崔 吉道、橋谷 瞳、玉井郁巳、辻 彰、日本薬剤学会第 16 年会講演要旨集, **61**, 69 (2001).