

トピックス

トランスポーターと薬物相互作用

奥羽大学歯学部口腔病態解析制御学講座（歯科薬理学分野） 松 瀧 志 帆

薬物は経口投与されると、多くは小腸粘膜から血中へと吸収される。脂溶性薬物の多くは小腸上皮細胞を通過して吸収されるのに対し、水溶性薬物の多くは通過することができない。そこで水溶性薬物はトランスポーター（TP）の力を借りて小腸上皮細胞を通過している。TPは細胞膜に局在する膜蛋白質で、薬物や内因性物質の輸送を能動的に行う担体である。またTPは小腸だけでなく肝臓や腎臓、血液脳関門など全身の至るところに発現し、薬物や内因性物質の体内動態と密接に関係している。

TPは現在、一次輸送を行うABCファミリーと一次輸送以外の輸送を行うSLCファミリーの2つに大きく分類されている。ABCファミリーは薬物を細胞外に排出するefflux TPとして、SLCファミリーは薬物を細胞内に取り込むinflux TPとして働くことにより、生体に必要な物質は取り込まれ、有害な物質は細胞外に排出されていると考えられている。

薬物相互作用は多様なメカニズムによって起こるが、薬物動態学的相互作用に限局して考えると、相互作用を起こす薬物は以下に挙げた変化を起こすことによって併用薬物の体内動態に影響する。

吸収…消化管pH変化、キレート結合、胃内容物
排泄速度変化など

分布…タンパク結合率変化など

代謝…代謝酵素活性変化など

排泄…尿pH変化、尿細管分泌阻害など

これらの従来のメカニズムとは異なり、TPを介した相互作用が最近注目されてきている。TPは小腸上皮細胞の通過（吸収）や組織への分布（分布）、肝臓への分布（代謝）、尿細管・胆汁分泌（排泄）などに関わっていることから、TPの阻害または活性化を起こす薬物は、併用薬物の体内動態に大きく影響するのものと考えられる。TPを介した相互作用は併用薬物の血中濃度上昇

や低下を招き、副作用発現や薬効減弱など思わぬ事態を発生させる。例えば、強心配糖体のジゴキシンと抗不整脈薬のベラパミルとの併用投与は、しばしばジゴキシン中毒を起こすことがある。ジゴキシンの排泄はefflux TPを介したもので、このTPをベラパミルが阻害して、ジゴキシンの排泄が抑制されたと考えられている。ジゴキシンは非常に治療域の狭い薬物であり、ほんの少しの血中濃度上昇でも中毒を起こすことが知られている。

TPを介した相互作用は、薬物どうしの併用投与だけとは限らない。グレープフルーツジュースやアップルジュースなどのフルーツジュースはinflux TPを、医薬品添加物である非イオン性界面活性剤はefflux TPをそれぞれ阻害し、併用薬物の薬効増強や減弱を起こすことが報告されている。

薬物相互作用は負のイメージしかないように思われるが、逆にこのTPを介した相互作用を利用した試みが最近盛んに行われている。例えば抗癌剤耐性癌の原因の一つと考えられているefflux TPの阻害薬を投与することによって、抗癌剤に対する癌細胞の感受性を回復させたり、吸収の悪い薬物とinflux TP活性化薬を併用して吸収率を改善させることである。また古くからの臨床応用例としては、尿酸排泄促進薬のプロベネシドとβラクタム系抗生物質のペニシリンがある。当初、プロベネシドはペニシリンの血中濃度維持を目的に開発された薬物であり、ペニシリンの排泄を阻害することは分かっていた。最近の研究によって、ペニシリンのTPを介した尿細管分泌をプロベネシドが阻害していることが明らかにされている。

今後さらに、TPの機能が解明され、相互作用の回避やTPをターゲットにした創薬も活発化していくものと考えられる。