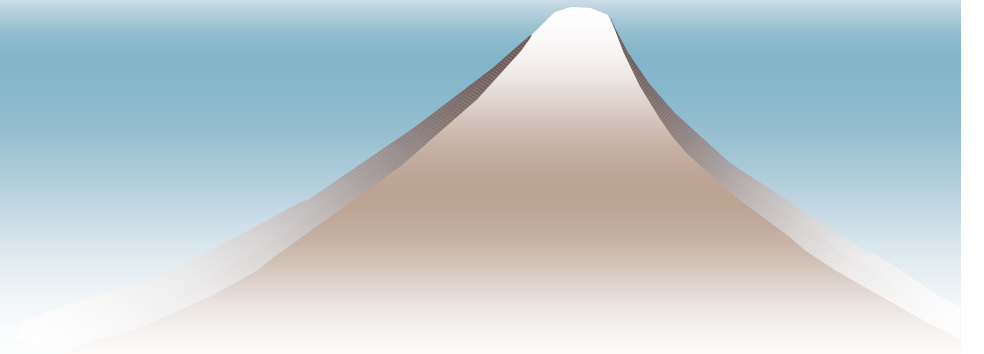


# 肝胆管側膜有機アニオン輸送体 MRP2の分子クローニングと基質認 識・輸送機能の多様性に関する解析

東京大学医学部附属病院薬剤部

伊藤晃成

平成19年度日本薬物動態学会「奨励賞」



# Acknowledgement

東京大学医学部附属病院薬剤部  
(2005～現在)

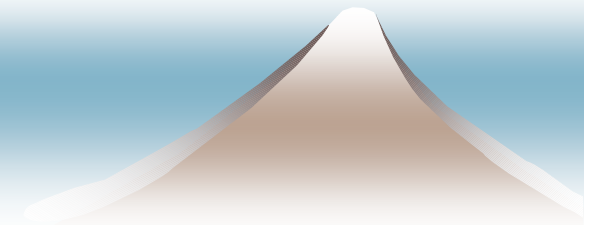
鈴木 洋史 先生  
樋坂 章博 先生  
本間 雅 先生  
高田 龍平 先生  
山本 武人 先生  
ほか職員、学生一同

千葉大学薬学部生物薬剤学研究室  
(2000～2005年)

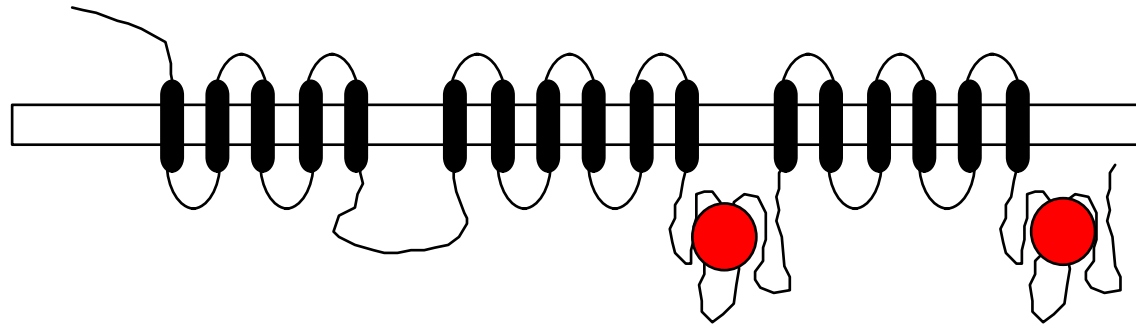
堀江 利治 先生  
榊淵 泰宏 先生  
ほか学生一同

東京大学薬学部分子薬物動態学教室  
(1995～2000年)

杉山 雄一 先生  
寺崎 哲也 先生  
鈴木 洋史 先生  
山崎 雅代 先生  
伊藤 清美 先生  
加藤 将夫 先生  
楠原 洋之 先生  
ほか学生一同



# MRP2と医薬品開発



## 1) MRP2基質薬物

腸管循環による肝内滞留時間延長  
胆道系疾患治療薬のDDS

## 2) MRP2基質でない薬物

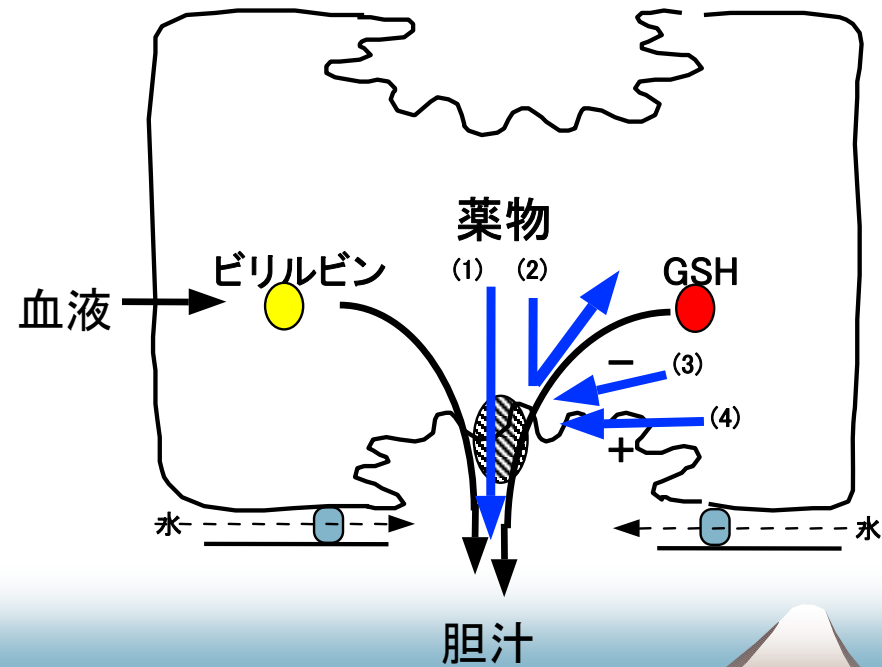
血中半減期の延長

## 3) MRP2阻害薬物

黄疸誘発性化合物のふるい落とし

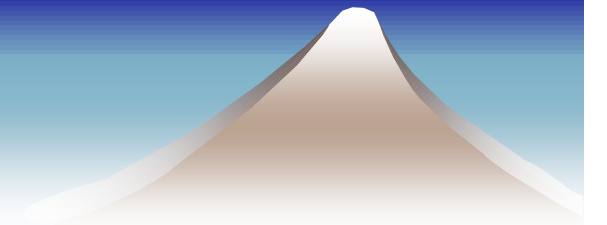
## 4) MRP2活性化薬物

薬効標的としての可能性

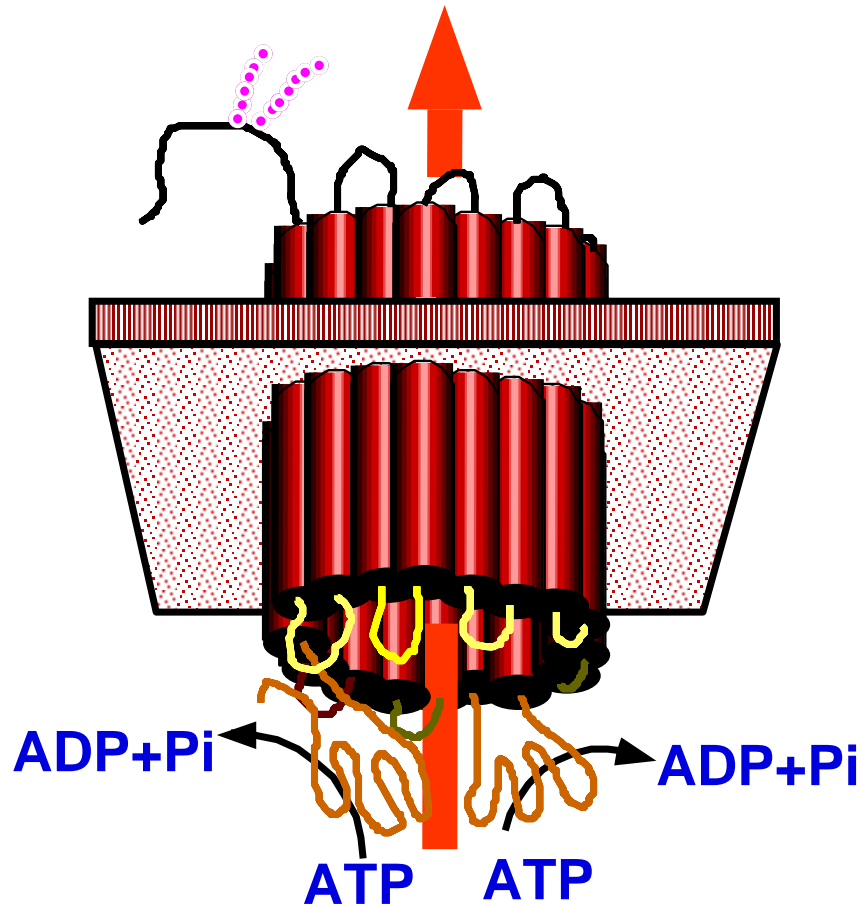


# 研究課題

1. 基質認識の多様性メカニズム  
基質認識部位の複数性
2. MRP2の質的・量的な種差  
輸送活性・発現量の種差



# MRP2基質の多様性



## グルタチオン化合物

酸化型グルタチオン、還元型グルタチオン  
LTC<sub>4</sub> (-3), D<sub>4</sub> (-2), E<sub>4</sub> (-2)  
DNP-SG (-2)  
重金属のグルタチオン抱合体 (-2)

## グルクロン酸化合物

ビリルビングルクロン酸 (モノ (-1)、ジ (-2))  
estradiol 17-β-D-glucuronide (E217βG) (-1)  
SN38-glu (closed (-1)), (open (-1))  
4-MU-glu (-1)

## 抱合型胆汁酸

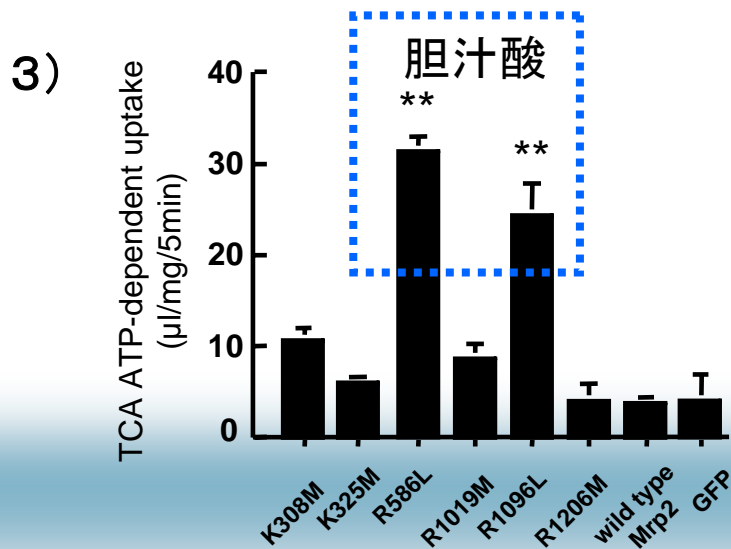
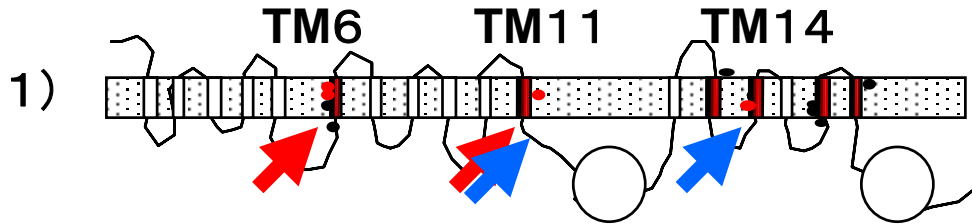
tauro lithocholate 3-sulfate  
taurochenodeoxycholate 3-sulfate  
nordeoxycholate 3-sulfate  
lithocholate 3-sulfate  
glycolithocholate 3-sulfate  
  
chenodeoxycholate 3-O-glucuronide  
lithocholate 3-O-glucuronide  
nordeoxycholate 3-O-glucuronide  
cholate 3-O-glucuronide

## その他の有機アニオン

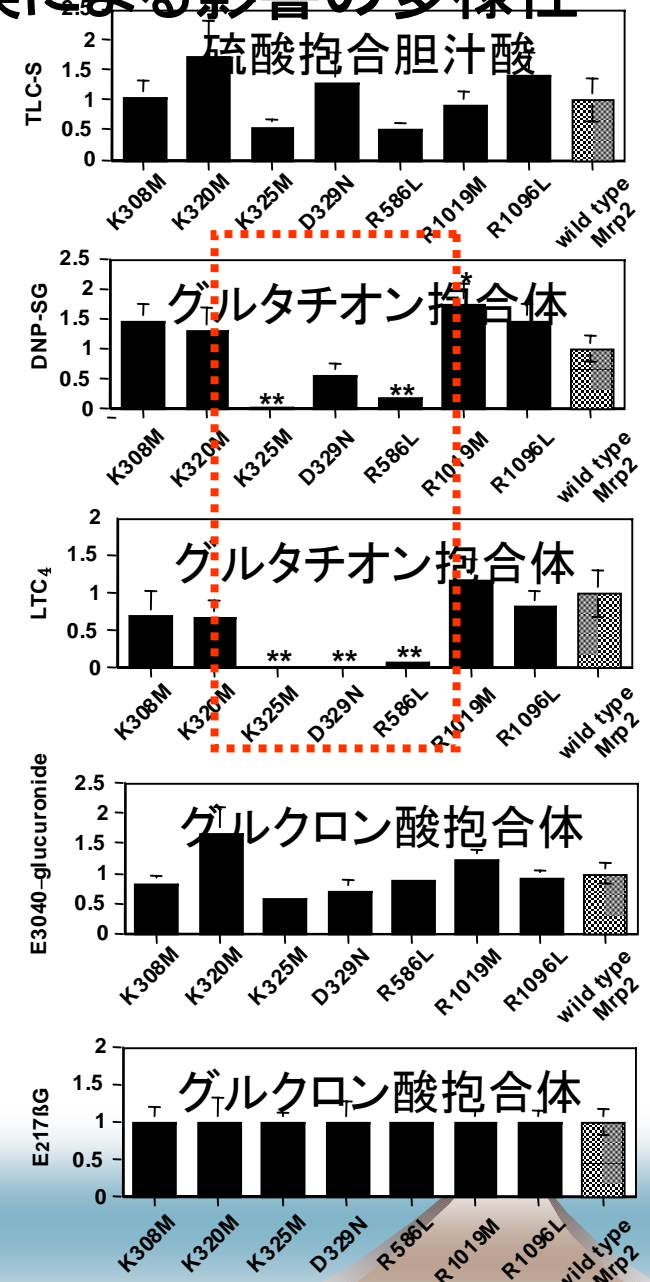
還元型葉酸  
BSP (-2), DBSP (-2)  
SN38 open form (-1)  
MTX (-2)  
プラバスタチン (HMG-CoA阻害剤) (-1)  
テモカプリラート (ACE inhibitor) (-1)

# 1. 基質認識部位の複数性～アミノ酸置換による影響の多様性～

- 1) TM6,11,14の電荷アミノ酸の重要性
- 2) 抱合体ごとに異なる影響
- 3) 胆汁酸の潜在輸送能力

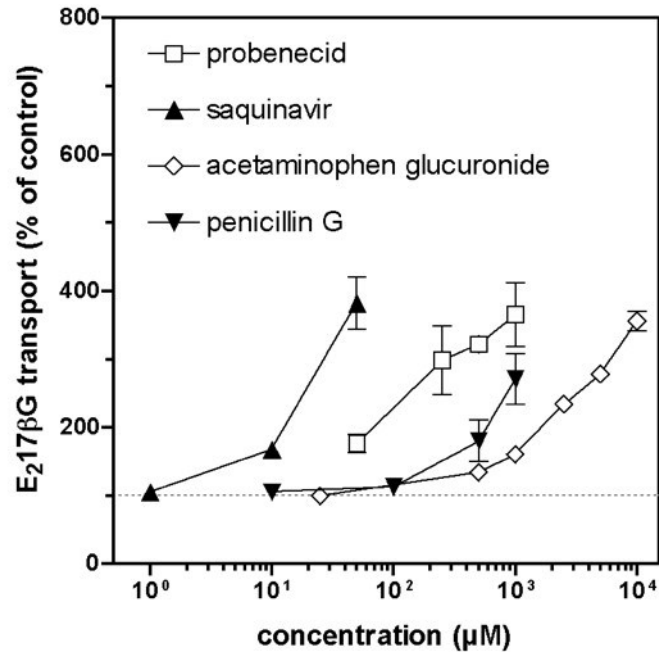


2)



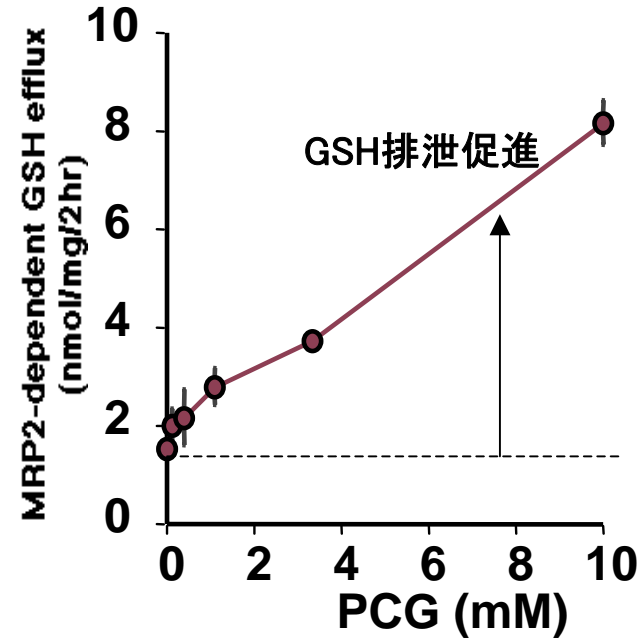
Ito et al., 2001a, Ito et al., 2001b

# 1. 基質認識部位の複数性～他薬物による輸送活性調節～



Zelcer et al., 2003

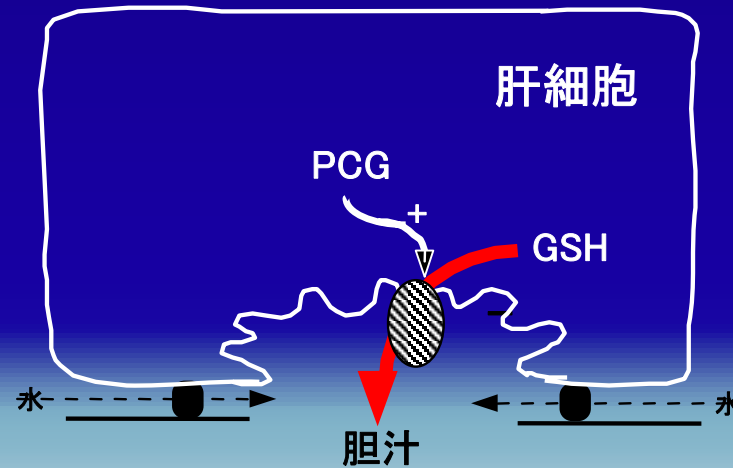
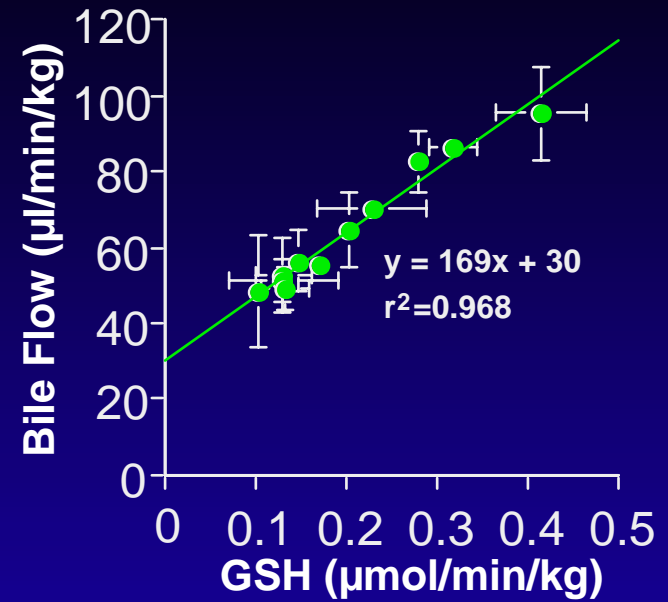
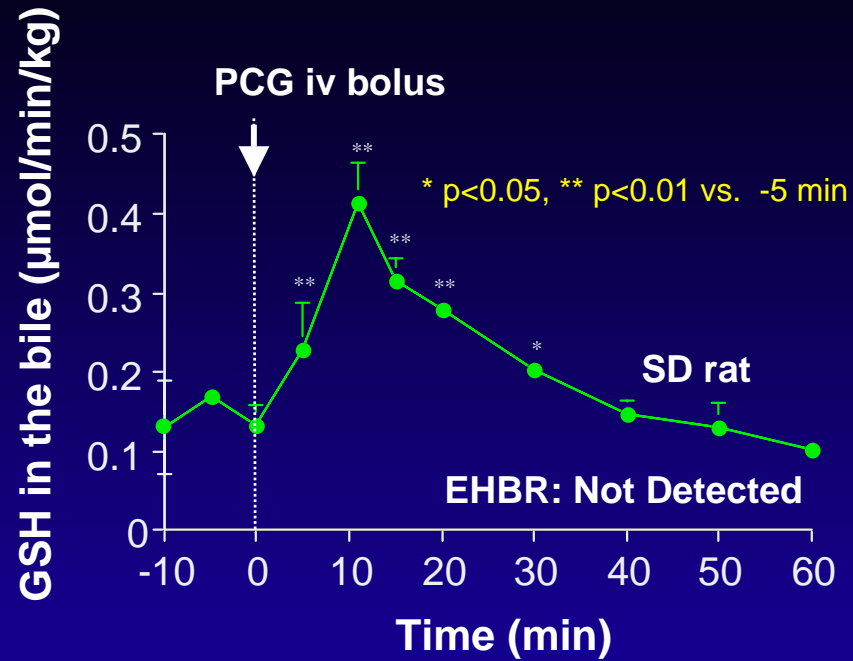
MRP2発現細胞からのGSH排泄におよぼすPCGの影響



Mrp2機能活性化による胆汁流上昇はありえるのか？

Ito et al., 2004

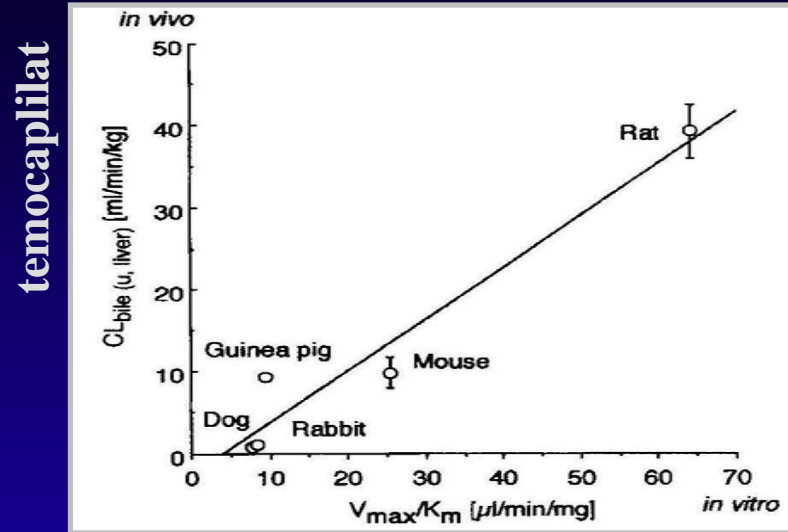
# PCGによるGSH胆汁排泄および胆汁流量増加





## 2. 輸送活性・発現量の種差

### 有機アニオン胆汁排泄能力の種差



Ref)

J Pharmacol Exp Ther 290: 1324-30 (1999)

The liver; Biology and Pathology:chapter 26 (1982)

Pharm Res 10: 1093-96 (1993)

Hepatology 27: 537-45 (1998)

J Pharmacol Exp Ther 290: 1324-30 (1999)

### DNP-SG

### 胆汁流量の種差

	ラット	マウス	イヌ	サル	ヒト
胆汁流 ( $\mu L/min/kg$ B.W.)	30-150	32.3-70	10	18	1.5-15.4
胆汁酸非依存胆汁 ( $\mu L/min/kg$ B.W.)	70	n.d.	5	7	1.5-2

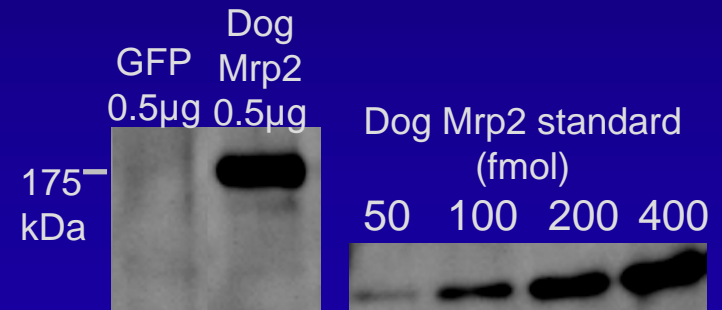
# MRP2の種差～質？量？

質の差 vs 量の差

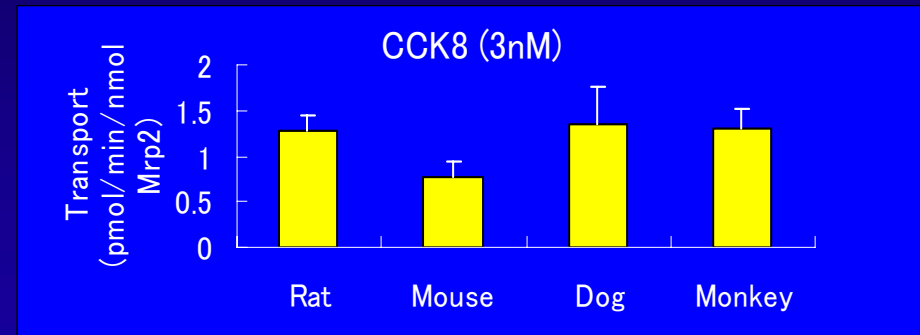
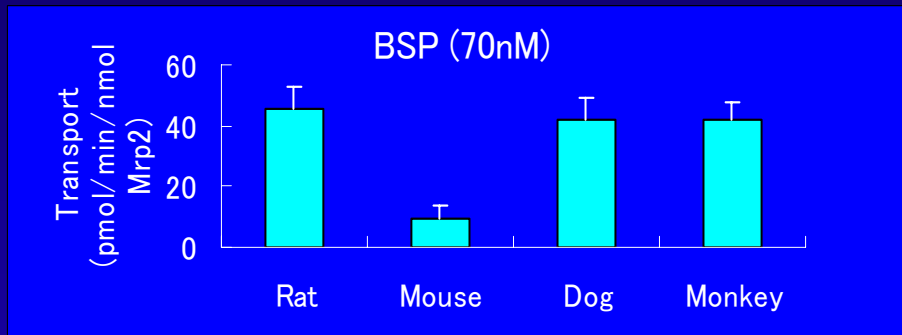
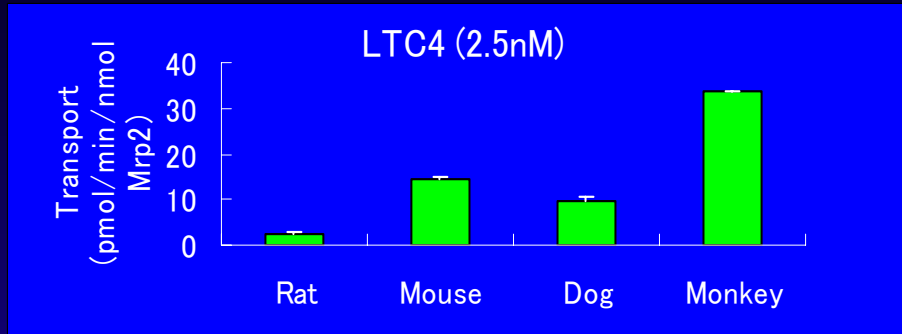
各動物MRP2発現系の構築・固有輸送活性測定

AA identity(%)	Human	Monkey	Dog	Rat	Mouse
Human	100	-	-	-	-
Monkey	95.3	100	-	-	-
Dog	83.0	82.9	100	-	-
Rat	77.4	77.9	76.8	100	-
Mouse	77.5	78.0	77.2	86.9	100

各標準抗原を用いた肝発現量比較



## MRP2の固有輸送活性比較

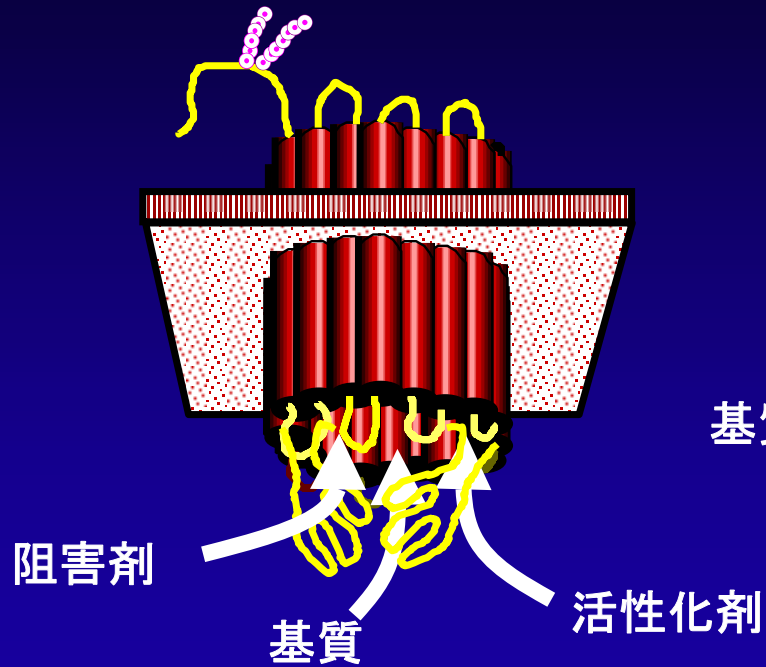


## MRP2蛋白質の肝臓における相対発現量

	Rat	Mouse	Dog	Monkey
Ratio of Mrp2 protein expression level	1	0.319	< 0.101	< 0.101

Ninomiya et al., 2004

Ninomiya et al., 2006



## まとめ

MRP2の基質認識部位の複数性、多様性

→異物解毒輸送体としての合理性、輸送モデルの提唱

基質特異性・肝におけるMRP2発現量に大きな種差

→動態試験、毒性試験において留意

ご静聴ありがとうございました

