

アドメノート

薬物体内動態に関わるトランスポーターと 臨床的諸問題(第2回) BCRP/ABCG2の遺伝子多型と薬物動態変動・ 痛風発症リスク

東京大学医学部附属病院薬剤部
高田龍平



1. BCRP/ABCG2とは

Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2)は、MDR1・MRP1非依存的に抗がん剤耐性を示したヒト乳がん細胞から発見されたトランスポーターであり¹⁾、種々の組織の頂端膜を介した細胞外への基質化合物の排出を担っている。発見の経緯から、当初は抗がん剤耐性に関する研究が中心であったが、BCRPが広範な組織分布と広い基質認識性を有することが次第に明らかとなり、現在では多様な視点から研究が進められている²⁾。

本稿では、BCRPの生理機能、遺伝子多型による薬物動態変動に加え、最近見出されたBCRPによる尿酸輸送および痛風発症リスクとの関連性について紹介したい。

2. BCRP/ABCG2の生理機能

BCRPは肝臓、腎臓、小腸、脳など多くの組織に発現しており、基質化合物の胆汁中・尿中への排泄促進、消化管吸収の抑制、血液脳関門・胎盤・精巣におけるバリア機能などを担っていることが示されている³⁾。

輸送基質についても数多くの報告があり⁴⁾、ゲフィチニブなどの抗がん剤、ロスバスタチンなどのHMG-CoA還元酵素阻害薬、シプロフロキサシンなどのニューキノロン系抗菌薬をはじめとする薬物に加え、ステロイドホルモン・薬物の硫酸抱合体⁵⁾や植物エストロゲン、2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)に代表されるがん原性物質、尿酸(詳細は後述)^{6,7)}などが知られている。

また、Bcrpノックアウトマウスにおいては、クロロフィル分解産物の体内蓄積に起因する光線過敏症様症状⁸⁾や、各種基質薬物やリボフラビン(ビタミンB2)などの乳汁分泌低下^{9,10)}などが示されており、BCRP変異がホルスタインの乳汁量および乳汁組成に影響を及ぼすという興味深い報告¹¹⁾もある。ヒトにおいても授乳期には乳腺におけるBCRP発現量が上昇することが示されており⁹⁾、

BCRP基質化合物は母乳中/血漿中濃度比が大きい傾向は見られるものの、ヒトBCRPと光線過敏症や乳汁分泌との関連性については未だ不明の点が多い。

3. BCRP/ABCG2の遺伝子多型と薬物動態変動

日本人におけるBCRP遺伝子多型のアレル頻度は高く、発現量および機能変化を伴わない34G>A(V12M)は19.2%、タンパク質発現量が約半分に低下する421C>A(Q141K)は31.9%、終止コドンが生じ機能欠損となる376C>T(Q126X)は2.8%であると報告されている¹²⁾。

これらのうち、頻度が高く機能低下を伴う421C>A(Q141K)については臨床的にもよく研究されており、薬物動態の変動としてはdiflomotecan静注時のAUCの上昇¹³⁾、スルファサラジンの消化管吸収の上昇¹⁴⁾、ロスバスタチンやフルバスタチンの経口投与時のAUCやCmaxの上昇¹⁵⁻¹⁷⁾が報告されている。また、ゲフィチニブ投与に伴う下痢発症リスクの上昇¹⁸⁾や、ロスバスタチン服用時のLDLコレステロール低下作用の有意な亢進¹⁹⁾(421CCのヒトでは-50.2%、421AAのヒトでは-57.0%であり、この違いは一般にスタチン系薬物の服用量を倍量にした際のLDLコレステロールの低下率、6%と比較しても大きい)などの薬理作用や毒性に関する知見も増え始めている。このように、薬物トランスポーターBCRPの薬物動態制御因子としての重要性は認識されているものの、ヒトにおける生理的基質や生理機能については不明であった。

4. BCRP/ABCG2による尿酸輸送と痛風発症リスク

BCRPの意外な側面は、近年の充実が目覚ましいゲノム情報をヒントに見出され、高尿酸血症に引き続いて起こる生活習慣病である痛風の主要な病因遺伝子であることが示された^{7,20)}。

台湾の研究グループにより、ヒト第4染色体長腕に未知の痛風病因遺伝子が存在する可能性が既に報告されていた²¹⁾が、候補領域には多くの遺伝子が含まれており、具体的な病因遺伝子は同定されていなかった。そこで、BCRP遺伝子がこの領域に存在すること、BCRPには機能変動を伴う頻度の高い遺伝子多型が存在すること、既存の輸送基質との比較から尿酸はBCRP基質になりうると考えられたことなどの理由により、BCRPに着目し、検討が進められた(ちなみに、最近のゲノムワイド関連解析(Genome-wide association study, GWAS)においても血清尿酸値の変動に関連する遺伝子としてBCRPは多数報告されている²²⁻²⁴⁾)。

BCRP発現細胞から調製した細胞膜小胞を用いたベシクル実験の結果、BCRPは生理的濃度では飽和しない高

A

輸送活性 (推定値)	遺伝子型		被験者数		p値	OR*	95% CI*
	Q126X	Q141K	痛風	健常者			
機能 1/4以下	T/T	C/C	16	8	3.39×10^{-21}	25.8	10.3 ~ 64.6
	T/C	A/C					
機能 1/2	T/C	C/C	37	110	2.23×10^{-9}	4.34	2.61 ~ 7.24
	C/C	A/A					
機能 3/4	C/C	A/C	72	308	2.29×10^{-7}	3.02	1.96 ~ 4.65
機能 正常	C/C	C/C	34	439			

*OR = odds ratio (オッズ比). 95% CI = 95% confidence interval (信頼区画)

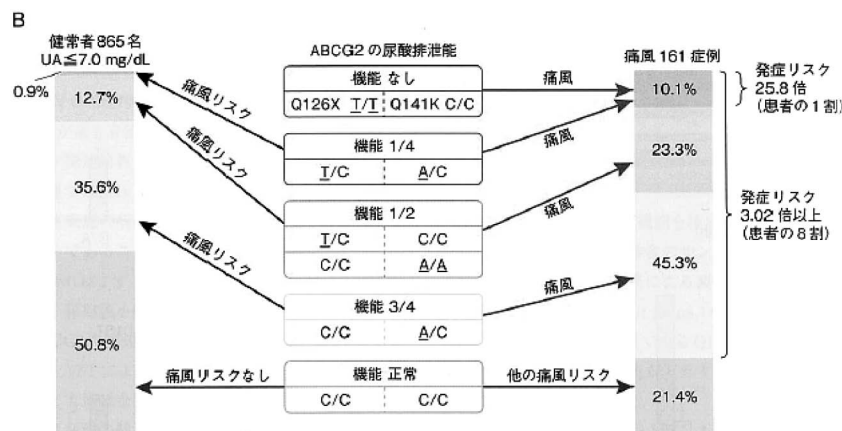


図 BCRP の尿酸排泄能不全と痛風発症リスク^{7,20)}

A) BCRP 機能低下と痛風発症リスク, B) BCRP の尿酸排泄能不全と痛風の関係, UA : 血清尿酸値

容量性・低親和性の尿酸輸送を担うことが明らかとなった(尿酸の溶解度の比較的高い高 pH 下での実験で強引に求められた Km 値は 8.24 ± 1.44 mM であり, 血清尿酸値(例えば 7.0 mg/dL = 約 420 μ M)と比べてはるかに高い)⁷⁾. また, 変異体解析の結果, 他の輸送基質と同様, 尿酸輸送においても $421C > A$ (Q141K) で機能半減, $376C > T$ (Q126X) では機能消失が見られた.

続いて, 日本人の健康診断受診者のサンプルを用いて, 血清尿酸値と BCRP 遺伝子多型の関係について量的形質座位(quantitative trait locus, QTL)解析を実施した結果, Q141K 変異の保持数が多いほど, 血清尿酸値が上昇していた⁷⁾. また, ハプロタイプ頻度解析により, Q126X と Q141K の両変異は同じ染色体上には存在しないことが示された. そこで, 両変異の頻度を日本人男性の痛風症例と健常者を対象に解析した結果, Q126X と Q141K の組み合わせから推定される尿酸輸送活性の低下に伴い, オッズ比(odds ratio)で示される痛風発症リスクが顕著に高まることが明らかとなった(図)^{7,20)}. これらの結果は, BCRP が生理的に尿酸の体外への排泄に関与しており, その機能低下は血清尿酸値および痛風発症リスクの上昇をもたらすことを示すものであった.

5. おわりに

上述したものの以外にも, BCRP は各種組織に存在し幹細胞活性と相関の高い side population に高発現してい

る²⁵⁻²⁷⁾ (side population の分離は DNA 結合色素 Hoechst 33342 の BCRP による排出能を指標に行われている) など, 実に多様な面を持つ分子である. しかしながら, 未解明の研究課題も多く残されており, side population における BCRP の生理的役割, BCRP 変異による尿酸動態変動のメカニズムなどは, 今後の解明が期待される重要なテーマであろう. 薬物動態制御因子・疾患リスク関連因子のどちらとしても BCRP の遺伝子多型情報は有用であり, 来たる個別化医療においても, 適切な薬物療法や予防医学に貢献するものと期待される.

参考文献

- 1) Doyle, L. A., Yang, W., Abruzzo, L. V., Krogmann, T., Gao, Y., Rishi, A. K. and Ross, D. D.: A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **95**: 15665-15670 (1998).
- 2) 高田龍平, 鈴木洋史: 第2章-3: BCRP. 乾 賢一編: 薬物トランスポーター活用ライブラリー, 羊土社, 2009, pp. 153-155.
- 3) Vlaming, M. L., Lagas, J. S. and Schinkel, A. H.: Physiological and pharmacological roles of ABCG2 (BCRP): Recent findings in Abcg2 knockout mice. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **61**: 14-25 (2009).
- 4) Robey, R. W., To, K. K., Polgar, O., Dohse, M., Fetsch, P., Dean, M. and Bates, S. E.: ABCG2: A perspective. *Adv.*

- Drug Deliv. Rev.*, **61**: 3–13 (2009).
- 5) Suzuki, M., Suzuki, H., Sugimoto, Y. and Sugiyama, Y.: ABCG2 transports sulfated conjugates of steroids and xenobiotics. *J. Biol. Chem.*, **278**: 22644–22649 (2003).
 - 6) Woodward, O. M., Kottgen, A., Coresh, J., Boerwinkle, E., Guggino, W. B. and Kottgen, M.: Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**: 10338–10342 (2009).
 - 7) Matsuo, H., Takada, T., Ichida, K., Nakamura, T., Nakayama, A., Ikebuchi, Y., Ito, K., Kusanagi, Y., Chiba, T., Tadokoro, S., Takada, Y., Oikawa, Y., Inoue, H., Suzuki, K., Okada, R., Nishiyama, J., Domoto, H., Watanabe, S., Fujita, M., Morimoto, Y., Naito, M., Nishio, K., Hishida, A., Wakai, K., Asai, Y., Niwa, K., Kamakura, K., Nonoyama, S., Sakurai, Y., Hosoya, T., Kanai, Y., Suzuki, H., Hamajima, N. and Shinomiya, N.: Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Science Translational Medicine*, **1**: 5ra1 (2009).
 - 8) Jonker, J. W., Buitelaar, M., Wagenaar, E., van der Valk, M. A., Scheffer, G. L., Scheper, R. J., Plosch, T., Kuipers, F., Elferink, R. P., Rosing, H., Beijnen, J. H. and Schinkel, A. H.: The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**: 15649–15654 (2002).
 - 9) Jonker, J. W., Merino, G., Musters, S., van Herwaarden, A. E., Bolscher, E., Wagenaar, E., Mesman, E., Dale, T. C. and Schinkel, A. H.: The breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. *Nat. Med.*, **11**: 127–129 (2005).
 - 10) van Herwaarden, A. E., Wagenaar, E., Merino, G., Jonker, J. W., Rosing, H., Beijnen, J. H. and Schinkel, A. H.: Multidrug transporter ABCG2/breast cancer resistance protein secretes riboflavin (vitamin B2) into milk. *Mol. Cell. Biol.*, **27**: 1247–1253 (2007).
 - 11) Cohen-Zinder, M., Seroussi, E., Larkin, D. M., Loor, J. J., Everts-van der Wind, A., Lee, J. H., Drackley, J. K., Band, M. R., Hernandez, A. G., Shani, M., Lewin, H. A., Weller, J. I. and Ron, M.: Identification of a missense mutation in the bovine ABCG2 gene with a major effect on the QTL on chromosome 6 affecting milk yield and composition in Holstein cattle. *Genome Res.*, **15**: 936–944 (2005).
 - 12) Maekawa, K., Itoda, M., Sai, K., Saito, Y., Kaniwa, N., Shirao, K., Hamaguchi, T., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Tamura, T., Minami, H., Kubota, K., Ohtsu, A., Yoshida, T., Saijo, N., Kamatani, N., Ozawa, S. and Sawada, J.: Genetic variation and haplotype structure of the ABC transporter gene ABCG2 in a Japanese population. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **21**: 109–121 (2006).
 - 13) Sparreboom, A., Gelderblom, H., Marsh, S., Ahluwalia, R., Obach, R., Principe, P., Twelves, C., Verweij, J. and McLeod, H. L.: Diflomotecan pharmacokinetics in relation to ABCG2 421C>A genotype. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**: 38–44 (2004).
 - 14) Yamasaki, Y., Ieiri, I., Kusuhara, H., Sasaki, T., Kimura, M., Tabuchi, H., Ando, Y., Irie, S., Ware, J., Nakai, Y., Higuchi, S. and Sugiyama, Y.: Pharmacogenetic characterization of sulfasalazine disposition based on NAT2 and ABCG2 (BCRP) gene polymorphisms in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **84**: 95–103 (2008).
 - 15) Zhang, W., Yu, B. N., He, Y. J., Fan, L., Li, Q., Liu, Z. Q., Wang, A., Liu, Y. L., Tan, Z. R., Fen, J., Huang, Y. F. and Zhou, H. H.: Role of BCRP 421C>A polymorphism on rosuvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese males. *Clin. Chim. Acta.*, **373**: 99–103 (2006).
 - 16) Keskitalo, J. E., Zolk, O., Fromm, M. F., Kurkinen, K. J., Neuvonen, P. J. and Niemi, M.: ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **86**: 197–203 (2009).
 - 17) Keskitalo, J. E., Pasanen, M. K., Neuvonen, P. J. and Niemi, M.: Different effects of the ABCG2 c.421C>A SNP on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin and simvastatin. *Pharmacogenomics*, **10**: 1617–1624 (2009).
 - 18) Cusatis, G., Gregorc, V., Li, J., Spreafico, A., Ingersoll, R. G., Verweij, J., Ludovini, V., Villa, E., Hidalgo, M., Sparreboom, A. and Baker, S. D.: Pharmacogenetics of ABCG2 and adverse reactions to gefitinib. *J. Natl. Cancer Inst.*, **98**: 1739–1742 (2006).
 - 19) Tomlinson, B., Hu, M., Lee, V. W., Lui, S. S., Chu, T. T., Poon, E. W., Ko, G. T., Baum, L., Tam, L. S. and Li, E. K.: ABCG2 polymorphism is associated with the low-density lipoprotein cholesterol response to rosuvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **87**: 558–562 (2010).
 - 20) 松尾洋孝, 高田龍平, 市田公美, 中村好宏, 鈴木洋史, 四ノ宮成祥: 痛風の主要な病因遺伝子 ABCG2 の同定. 実験医学, **28**(8): 1285–1289 (2010).
 - 21) Cheng, L. S., Chiang, S. L., Tu, H. P., Chang, S. J., Wang, T. N., Ko, A. M., Chakraborty, R. and Ko, Y. C.: Genomewide scan for gout in taiwanese aborigines reveals linkage to chromosome 4q25. *Am. J. Hum. Genet.*, **75**: 498–503 (2004).
 - 22) Dehghan, A., Kottgen, A., Yang, Q., Hwang, S. J., Kao, W. L., Rivadeneira, F., Boerwinkle, E., Levy, D., Hofman, A., Astor, B. C., Benjamin, E. J., van Duijn, C. M., Witteman, J. C., Coresh, J. and Fox, C. S.: Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*, **372**: 1953–1961 (2008).
 - 23) Kolz, M., Johnson, T., Sanna, S., Teumer, A., Vitart, V., Perola, M., Mangino, M., Albrecht, E., Wallace, C., Farrall,

- M., Johansson, A., Nyholt, D. R., Aulchenko, Y., Beckmann, J. S., Bergmann, S., Bochud, M., Brown, M., Campbell, H., Connell, J., Dominiczak, A., Homuth, G., Lamina, C., McCarthy, M. I., Meitinger, T., Mooser, V., Munroe, P., Nauck, M., Peden, J., Prokisch, H., Salo, P., Salomaa, V., Samani, N. J., Schlessinger, D., Uda, M., Volker, U., Waeber, G., Waterworth, D., Wang-Sattler, R., Wright, A. F., Adamski, J., Whitfield, J. B., Gyllensten, U., Wilson, J. F., Rudan, I., Pramstaller, P., Watkins, H., Doering, A., Wichmann, H. E., Spector, T. D., Peltonen, L., Volzke, H., Nagaraja, R., Vollenweider, P., Caulfield, M., Illig, T. and Gieger, C.: Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet*, **5**: e1000504 (2009).
- 24) Kamatani, Y., Matsuda, K., Okada, Y., Kubo, M., Hosono, N., Daigo, Y., Nakamura, Y. and Kamatani, N.: Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat. Genet.*, **42**: 210–215 (2010).
- 25) Zhou, S., Schuetz, J. D., Bunting, K. D., Colapietro, A. M., Sampath, J., Morris, J. J., Lagutina, I., Grosveld, G. C., Osa-wa, M., Nakauchi, H. and Sorrentino, B. P.: The ABC transporter *Bcrp1/ABCG2* is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype. *Nat. Med.*, **7**: 1028–1034 (2001).
- 26) 高田龍平：レクチャーノート：薬物トランスポーター，膜輸送の基礎から薬物動態・生理的役割まで(10) Breast Cancer Resistance Protein, BCRP. *DMPK* 19巻4号ニュースレター， pp. 12–13 (2004).
- 27) 高田龍平：II-C-6：ABCトランスポーターBCRP. *DMPK* ニュースレター編集委員会編：創薬動態，日本薬物動態学会，2006，pp. 164–168.