

薬物の体内動態に及ぼす *SLCO1B1* 遺伝子多型の影響と臨床的意義

高根 浩

Genetic Polymorphisms of *SLCO1B1* for Drug Pharmacokinetics and Its Clinical Implications

Hiroshi TAKANE

*Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, Tottori University,
36-1 Nishi-cho, Yonago, Tottori 683-8504, Japan*

(Received May 24, 2011)

Various drug transporters are selectively expressed in single or multiple tissues, such as the intestine, liver and kidney, where these transporters play various roles in drug absorption, distribution and excretion. Genetic polymorphisms in drug transporters as well as drug-metabolizing enzymes are associated with interindividual differences in drug disposition, efficacy and toxicity. Organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1, gene *SLCO1B1*) is expressed on the basolateral membrane of hepatocytes and can facilitate hepatic uptake of certain clinically relevant drugs such as statins except for fluvastatin, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, antidiabetic drug (repaglinide) and anticancer drugs (SN-38 and methotrexate). Some single nucleotide polymorphisms or haplotypes of the *SLCO1B1* gene have been identified and demonstrated to have functional significance for transporter activity. For examples, the *SLCO1B1**15 haplotype (or 521T>C genotype) results in decreased uptake activity of SN-38 from systemic circulation, leading to increased plasma concentration of SN-38 and an enhanced risk of neutropenia. This review focuses on the impact of genetic polymorphisms of the *SLCO1B1* gene on transport activity, and implications for the clinical efficacy and toxicity of clinically useful drugs.

Key words—pharmacogenomics; pharmacokinetics; pharmacodynamics; organic anion transporting polypeptide 1B1

1. はじめに

薬物に対する反応性には個人差が存在することはよく知られた事実であるが、その要因は極めて複雑で多くの要因が関与している。近年のゲノム薬理学の進歩により、薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの遺伝子多型が著しい効果の減弱や重篤な副作用のあらわれ方の個人差に関連することが明らかとなっている。薬物代謝酵素の遺伝子多型は、薬物の体内動態に著しい影響を及ぼすものが多いため臨床問題となることが多い。一方、薬物トランスポーターも臨床で汎用される多くの薬物の細胞内外輸送に関与し、消化管からの吸収、肝臓や腎臓からの排泄など体内動態を制御する重要な因子である。本総説では、肝臓に特異的に発現する有機アニオン

トランスポーターである OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1) の遺伝子多型と薬物の体内動態及び治療効果・副作用に着目した最近の研究をわれわれが明らかにした所見を含め概説し、その臨床的意義について考察する。

2. OATP1B1 (*SLCO1B1*)

肝細胞の基底膜側に特異的に発現する OATP1B1 は、血液側から肝細胞内への薬物の取り込みに重要な役割を担っている (Fig. 1)。臨床で汎用される薬物が基質として認識され、プラバスタチンなどの HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン)、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤、血糖降下剤 (レパグリニド) 及び抗がん剤のイリノテカン (活性代謝物の SN-38 が基質) やメトトレキサート (MTX) などが含まれる。¹⁾ OATP1B1 をコードする *SLCO1B1* 遺伝子上にはアミノ酸置換を伴う複数の一塩基多型 (SNPs) が認められ、特に比較的頻度が高く輸送活性に影響する 388A>G (Asn130Asp) と 521T>C (Val174Ala)

鳥取大学医学部附属病院薬剤部 (〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1)

e-mail: takane@med.tottori-u.ac.jp

本総説は、平成 22 年度日本薬学会中国四国支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

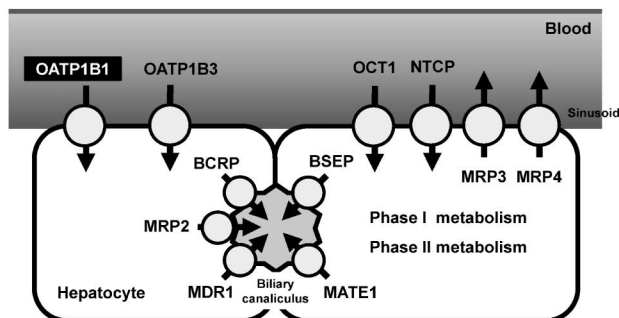


Fig. 1. Uptake and Efflux Transporters Expressed in Human Hepatocyte

BCRP; breast cancer resistance protein, BSEP; bile salt export pump, MATE; multidrug and toxin extrusion, MDR; multidrug resistance protein, MRP; multidrug resistance-associated protein, NTCP; sodium taurocholate co-transporting polypeptide, OATP; organic anion transporting polypeptide, OCT; organic cation transporter.

の2カ所のSNPsが重要であり、4種類のハプロタイプ（同一染色体上に存在するSNPの組合せ）を構成する。388A>G変異のみを有する場合は *SLCO1B1**1*b* と呼ばれ、両変異を有さない *SLCO1B1**1*a* との比較において、発現系を用いた *in vitro* 解析では輸送活性は変化しないとする報告が多いが、²⁻⁴ 輸送活性亢進を示唆する報告もある。⁵ 一方、521T>C変異を有する *SLCO1B1**5 (521T>Cのみ) と *SLCO1B1**15 (521T>Cと388A>Gを同一アレルに有する) では著しく輸送活性が低下する。²⁻⁵ 日本人におけるアレル頻度は、*SLCO1B1**1*a* では33-35%、*SLCO1B1**1*b* では46-54%、*SLCO1B1**15では10-15%である (Fig. 2)。^{6,7} また、これら変異の頻度には人種差がみられ、白人と比較して日本人や黒人では *SLCO1B1**1*b* の頻度が高いのに対して、*SLCO1B1**5 は認められない。⁶⁻⁸ 一方、白人では *SLCO1B1**15 は日本人と同等で16%にみられるが、黒人ではわずか2%にしかみられない。⁸

3. スタチンと *SLCO1B1* 遺伝子多型

スタチンは肝細胞内のコレステロール合成経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素の働きを阻害することで、血中コレステロールを低下させる高脂血症治療薬である。現在、数種類のスタチンが臨床で使用されているが、フルバスタチン以外のスタチン（シンバスタチンは活性代謝物）はいずれもOATP1B1により血液中から肝細胞内に取り込まれる。中でもプラバスタチンは経口投与後、主に肝臓に特異的に取り込まれ、CYPによる代謝を受けることなく胆汁中に排泄される。筆者らのグループは

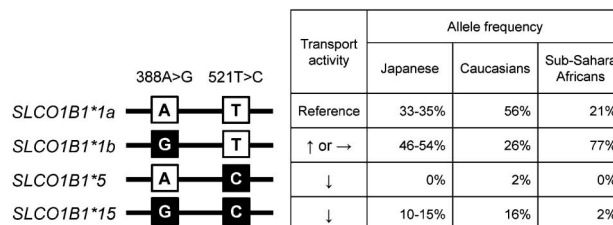


Fig. 2. Allele Frequencies of *SLCO1B1* Gene in Different Ethnic Populations⁶⁻⁸

世界にさきがけ、健常成人を対象とした研究でプラバスタチンの体内動態にOATP1B1の遺伝子多型が影響することを明らかにした。⁷ *SLCO1B1**15保有者でプラバスタチンの肝取り込み低下による全身クリアランスの低下により、血中プラバスタチン濃度が著しく上昇する (Fig. 3)。同様の結果が代謝をほとんど受けないロスバスタチン⁹やピタバスタチン¹⁰でも報告されている。また、CYPによる肝代謝が主排泄経路であるシンバスタチン (acid form)¹¹やアトルバスタチン⁹でも、521T>C変異の保有者で血中濃度の上昇がみられる。したがって、スタチンの血中濃度を決める律速段階がOATP1B1による肝取り込みであると考えられる。¹²

スタチンの作用部位は肝細胞内に存在するHMG-CoA還元酵素であり、OATP1B1の遺伝子多型による輸送活性低下は、プラバスタチンの血中濃度のみならず肝細胞内濃度にも影響し、治療効果の個人差に関連することが予測される。しかし、筆者らが高脂血症患者を対象に行ったレトロスペクティブ研究では、プラバスタチンの投与初期に *SLCO1B1**15 保有患者で血中コレステロール低下作用の減弱が認められたが、長期投与では遺伝子型間で有意な差異は認められなかった (Fig. 4)。¹³ 同様の臨床試験が行われているが、研究方法（対象者や観察期間など）の違いもあり、遺伝子多型の影響に関して明瞭な結果が得られていない。^{14,15} これらの臨床データに関しては、Watanabeらによる数理モデルを用いたプラバスタチンの体内動態予測の検討で、OATP1B1による取り込み活性の低下は血中濃度の上昇に大きく影響するが、肝細胞内濃度は血中濃度ほど大きく変動しないことが示されており、¹⁶ OATP1B1の遺伝子多型はスタチンの血中コレステロール低下作用に大きな影響を及ぼさないと考えられる。

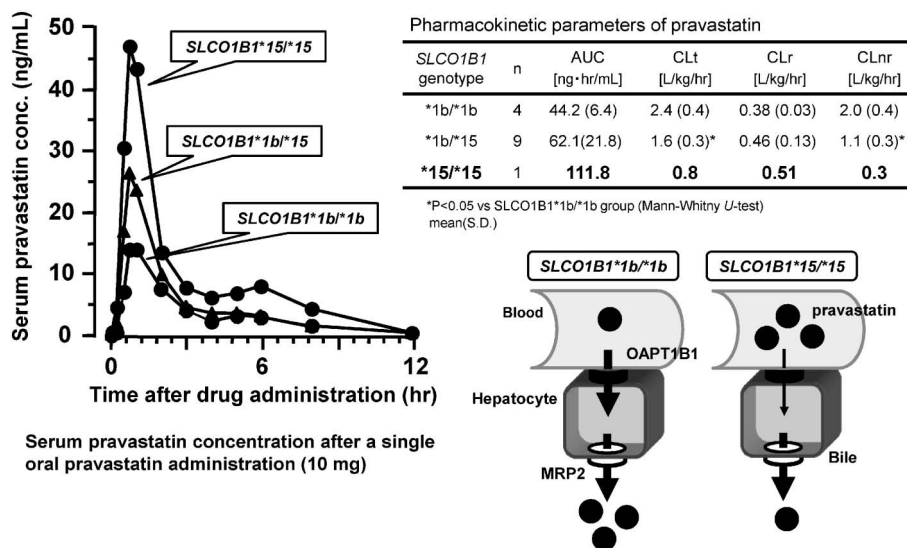


Fig. 3. The Change in the Plasma Concentration of Pravastatin Caused by Genetic Polymorphism of *SLCO1B1* Gene⁷⁾

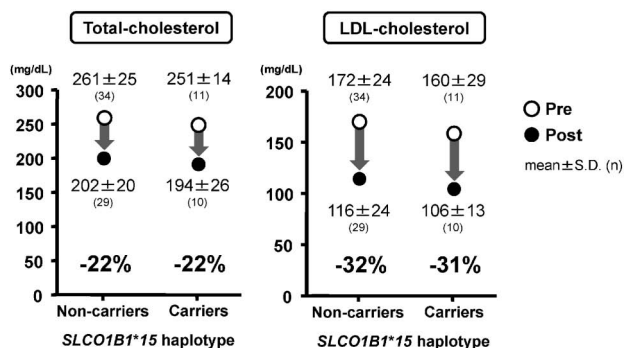


Fig. 4. Influence of *SLCO1B1* Genotypes on Percent Reduction from Baseline in Total and LDL-cholesterol Values at 1 Year after Pravastatin Treatment¹³⁾

一方、ミオパチー（筋障害の総称）はスタチンの代表的な副作用だが、発症率は1万処方例中に1例と極めて低い。発症機序は明らかとなっていないが、スタチンの高用量投与例やマクロライド系抗菌薬、アゾール系抗真菌薬、シクロスポリンなどスタチンの代謝（シクロスポリンはOATP1B1を阻害する）に影響を及ぼす薬物との併用例でミオパチーのリスクが増大するため^{17,18)}スタチン血中濃度の過度な上昇がミオパチーの一要因と考えられる。また、ゲノムワイド関連解析により、*SLCO1B1* 遺伝子の521T>C変異が高用量（80 mg/日）でシンバスタチン投与を受けている患者のミオパチー発生に強く関連しており、521Cアレルをホモ型で有する患者では、野生型の患者と比較してミオパチーのリスクが16.9倍に高まるが、比較的低用量（20-40

mg/日）の場合は問題にならないことが示されている。¹⁹⁾スタチンの国内最大承認用量（シンバスタチンの場合は20 mg/日）を考えると、わが国ではOATP1B1の遺伝子多型に起因したミオパチーはほとんど問題にならないと考えられる。

4. イリノテカンと *SLCO1B1* 遺伝子多型

抗がん剤は治療効果と副作用が発現する血中濃度の差が非常に狭いため、小さな血中濃度の変動でも副作用に大きな影響を及ぼす。そのため、重篤な副作用を発現するリスクの高い患者を予測できるバイオマーカーを探索することは、治療の最適化に有用である。イリノテカンとはトポイソメラーゼI阻害作用を有する抗がん剤であり、カルボキシエステラーゼで加水分解されて活性代謝物であるSN-38に変換される。SN-38は肝臓のグルクロン酸転移酵素UGT1A1により代謝され、胆汁中に排泄されるため、UGT1A1の活性低下に関与する遺伝子多型（*UGT1A1**6, *UGT1A1**28）を持つ患者では血中SN-38濃度が上昇し、重篤な副作用発生のリスク（主に好中球減少）が高まることが明らかにされており^{20,21)}その遺伝子診断検査が保険適用されるに至っている。その一方で、*UGT1A1* 遺伝子に変異を保有しない患者でも重篤な副作用をみることがある。このことはイリノテカンの体内動態を含めた副作用発現の要因が極めて複雑であることを示唆している。Nozawaら²²⁾によりSN-38がOATP1B1の基質となることが示され、さらにアジアを中心とした

臨床研究の結果、*SLCO1B1* の 521T>C 変異を保有する患者で血中 SN-38 濃度が上昇し、重篤な骨髓抑制など副作用発現の個人差と関連していることが示された。^{23,24)} すなわち、OATP1B1 が SN-38 の血液側から肝臓中への取り込みに関与し、SN-38 のクリアランスに影響を及ぼすと考えられる。筆者らはイリノテカンとシスプラチン併用療法後に血中 SN-38 濃度の著しい上昇に関連して重篤な副作用（グレード 4 の好中球減少とグレード 3 の遅発性下痢）があらわれ、*UGT1A1* 遺伝子に変異がなく、*SLCO1B1**15 をホモ型で保有していた症例を経験した (Fig. 5).²⁵⁾ さらに、*UGT1A1**6/*28 と *SLCO1B1**15/*15 を同時に保有していた症例で、イリノテカンを含む併用療法後に重篤な好中球減少と遅発性下痢（ともにグレード 4）があらわれた症例も経験した。²⁶⁾ 以上の報告から、イリノテカンの治療において *UGT1A1* 遺伝子のみならず *SLCO1B1* 遺伝子の多型診断も重篤な副作用を回避する上で有用と考えられる。

5. その他の薬物と *SLCO1B1* 遺伝子多型

葉酸代謝拮抗剤である MTX は、急性リンパ性白血病などで大量療法が行われる。ロイコボリン救援療法により比較的安全的な治療が可能となっているが、重篤な骨髓抑制、腎障害、肝障害、消化器障害（下痢、口内炎など）などの副作用があらわれることがある。MTX は主に腎臓の糸球体ろ過と尿細管分泌で排泄され、大量療法では 50–70% が未変化体として尿中に排泄され、胆汁排泄は 7–9%（腸肝循

環のため糞中排泄は 1–2%）である。小児急性リンパ芽球性白血病（ALL）患者を対象としたゲノムワイド関連解析により、*SLCO1B1* 変異 rs11045879 C>T（高頻度で 521 T>C と連鎖している）が MTX クリアランスと関連していることが示され、T アレル保有者で消化器毒性が高頻度でみられており、胆汁排泄された MTX の消化管内での暴露上昇が考えられる。²⁷⁾ MTX 体内動態に関して同様の結果がレトロスペクティブ研究でも明らかにされており、²⁸⁾ OATP1B1 の遺伝子多型による MTX の胆汁排泄能の違いが副作用発現の個人差に関連する可能性がある。

速効型インスリン分泌促進剤であるレパグリニドは内服後、主に CYP2C8 及び CYP3A4 で代謝される肝代謝型の薬だが、肝取り込みには OATP1B1 が関与している。健常成人にレパグリニドを単回経口投与したとき、レパグリニドの血中濃度–時間曲線下面積（AUC）が 521T>C 変異保有者で高値を示すことが明らかにされている²⁹⁾ 一方、レパグリニドに関しては 388A>G 変異が OATP1B1 の輸送活性亢進に関連していることが健常成人で示されており、レパグリニドの AUC が 388A/A (*SLCO1B1**1a/*1a) 保有者と比較して 388G/G (*SLCO1B1**1b/*1b) 保有者で低値を示す。³⁰⁾ レパグリニドは膵β細胞上の受容体に作用することでインスリン分泌を促進するため、血中濃度の変動が血糖降下作用に直接関与することが考えられる。現在までに糖尿病患者を対象とした臨床研究は行われていないが、前述

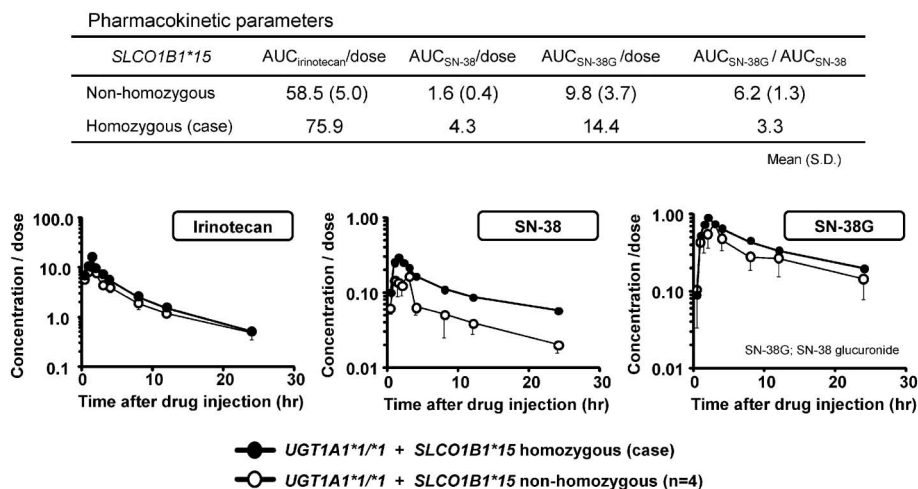


Fig. 5. Serum Concentrations (normalized by irinotecan dose mg/m²) Profiles of Patients Who Received Irinotecan Each value is the mean±S.D. Modified from reference 25.

の健常成人では OATP1B1 の遺伝子多型による血中濃度の変動が血糖降下作用にも影響することが示されている。したがって、レパグリニドによる糖尿病治療に際しては、OATP1B1 の遺伝子情報により治療反応性や低血糖など副作用リスクを予測できる可能性がある。

6. おわりに

OATP1B1 は基質選択性が広いため、今後上市されるものを含め多くの薬物の体内動態に影響する可能性がある。近年のゲノム薬理学研究の進展により、薬の体内動態や治療効果・副作用発現と遺伝子多型に関する情報が添付文書上に記載されるようになった。しかし、臨床応用が進んでいる *UGT1A1* 遺伝子多型でもイリノテカンの重篤な副作用発現を説明できるのは一部の症例である。このことは薬の効果及び副作用発現の要因が極めて複雑であり、単一要因ではその個人差を十分に予測できない場合があることを示唆する。今後、OATP1B1 など薬物トランスポーターを含め複数の遺伝子多型を診断することで、薬物の治療効果あるいは副作用リスクの予測精度を向上させる必要がある。

謝辞 本総説で取り上げた筆者の研究は鳥取大学医学部附属病院薬剤部で行われたものであり、終始ご指導とご支援を賜りました大坪健司教授・薬剤部長に心から深甚の謝意を申し上げます。また、本研究の遂行にあたり、有益なご助言とご協力を頂きました九州大学大学院薬学府医療薬学専攻臨床薬学講座薬物動態学分野の家入一郎教授に感謝の意を表します。

REFERENCES

- 1) Ieiri I., Higuchi S., Sugiyama Y., *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **5**, 1–27 (2009).
- 2) Tirona R. G., Leake B. F., Merino G., Kim R. B., *J. Biol. Chem.*, **276**, 35669–35675 (2001).
- 3) Ho R. H., Tirona R. G., Leake B. F., Glaeser H., Lee W., Lemke C. J., Wang Y., Kim R. B., *Gastroenterology*, **130**, 1793–1806 (2006).
- 4) Iwai M., Suzuki H., Ieiri I., Otsubo K., Sugiyama Y., *Pharmacogenetics*, **14**, 749–757 (2004).
- 5) Kameyama Y., Yamashita K., Kobayashi K., Hosokawa M., Chiba K., *Pharmacogenet. Genomics*, **15**, 513–522 (2005).
- 6) Nozawa T., Nakajima M., Tamai I., Noda K., Nezu J., Sai Y., Tsuji A., Yokoi T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **302**, 804–813 (2002).
- 7) Nishizato Y., Ieiri I., Suzuki H., Kimura M., Kawabata K., Hirota T., Takane H., Irie S., Kusuhara H., Urasaki Y., Urae A., Higuchi S., Otsubo K., Sugiyama Y., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**, 554–565 (2003).
- 8) Pasanen M. K., Neuvonen P. J., Niemi M., *Pharmacogenomics*, **9**, 19–33 (2008).
- 9) Pasanen M. K., Fredrikson H., Neuvonen P. J., Niemi M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **82**, 726–733 (2007).
- 10) Ieiri I., Suwannakul S., Maeda K., Uchimaru H., Hashimoto K., Kimura M., Fujino H., Hirano M., Kusuhara H., Irie S., Higuchi S., Sugiyama Y., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **82**, 541–547 (2007).
- 11) Pasanen M. K., Neuvonen M., Neuvonen P. J., Niemi M., *Pharmacogenet. Genomics*, **16**, 873–879 (2006).
- 12) Watanabe T., Kusuhara H., Maeda K., Kanamaru H., Saito Y., Hu Z., Sugiyama Y., *Drug Metab. Dispos.*, **38**, 215–222 (2010).
- 13) Takane H., Miyata M., Burioka N., Shigemasa C., Shimizu E., Otsubo K., Ieiri I., *J. Hum. Genet.*, **18**, 822–826 (2006).
- 14) Igel M., Arnold K. A., Niemi M., Hofmann U., Schwab M., Lütjohann D., von Bergmann K., Eichelbaum M., Kivistö K. T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **79**, 419–426 (2006).
- 15) Zhang W., Chen B. L., Ozdemir V., He Y. J., Zhou G., Peng D. D., Deng S., Xie Q. Y., Xie W., Xu L. Y., Wang L. C., Fan L., Wang A., Zhou H. H., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **64**, 346–352 (2007).
- 16) Watanabe T., Kusuhara H., Maeda K., Shitara Y., Sugiyama Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **328**, 652–662 (2009).
- 17) Law M., Rudnicka A. R., *Am. J. Cardiol.*, **97**, 52C–60C (2006).
- 18) Armitage J., *Lancet*, **370**, 1781–1790 (2007).
- 19) SEARCH Collaborative Group, Link E., Parish S., Armitage J., Bowman L., Heath S., Matsuda F., Gut I., Lathrop M., Collins R., *N. Engl. J. Med.*, **359**, 789–799 (2008).
- 20) Ando Y., Saka H., Ando M., Sawa T., Muro K., Ueoka H., Yokoyama A., Saitoh S.,

- Shimokata K., Hasegawa Y., *Cancer Res.*, **60**, 6921–6926 (2000).
- 21) Minami H., Sai K., Saeki M., Saito Y., Ozawa S., Suzuki K., Kaniwa N., Sawada J., Hamaguchi T., Yamamoto N., Shirao K., Yamada Y., Ohmatsu H., Kubota K., Yoshida T., Ohtsu A., Saijo N., *Pharmacogenet. Genomics*, **17**, 497–504 (2007).
- 22) Nozawa T., Minami H., Sugiura S., Tsuji A., Tamai I., *Drug Metab. Dispos.*, **33**, 434–439 (2005).
- 23) Xiang X., Jada S. R., Li H. H., Fan L., Tham L. S., Wong C. I., Lee S. C., Lim R., Zhou Q. Y., Goh B. C., Tan E. H., Chowbay B., *Pharmacogenet. Genomics*, **16**, 683–691 (2006).
- 24) Han J. Y., Lim H. S., Shin E. S., Yoo Y. K., Park Y. H., Lee J. E., Kim H. T., Lee J. S., *Lung Cancer*, **59**, 69–75 (2008).
- 25) Takane H., Miyata M., Burioka N., Kurai K., Fukuoka Y., Suyama H., Shigeoka Y., Otsubo K., Ieiri I., Shimizu E., *Ther. Drug Monit.*, **29**, 666–668 (2007).
- 26) Takane H., Kawamoto K., Sasaki T., Moriki K., Moriki K., Kitano H., Higuchi S., Otsubo K., Ieiri I., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **63**, 1165–1169 (2009).
- 27) Treviño L. R., Shimasaki N., Yang W., Panetta J. C., Cheng C., Pei D., Chan D., Sparreboom A., Giacomini K. M., Pui C. H., Evans W. E., Relling M. V., *J. Clin. Oncol.*, **27**, 5972–5978 (2009).
- 28) Lopez-Lopez E., Martin-Guerrero I., Ballesteros J., Piñan M. A., Garcia-Miguel P., Navajas A., Garcia-Orad A., *Pediatr. Blood Cancer*, **57**, 612–619 (2011).
- 29) Niemi M., Backman J. T., Kajosaari L. I., Leathart J. B., Neuvonen M., Daly A. K., Eichelbaum M., Kivistö K. T., Neuvonen P. J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **77**, 468–478 (2005).
- 30) Kalliokoski A., Backman J. T., Neuvonen P. J., Niemi M., *Pharmacogenet. Genomics*, **18**, 937–942 (2008).