

薬物排出トランスポーターの遺伝子多型と薬剤応答性

和田, 守正
九州大学大学院医学研究院医化学分野

谷口, 秀一
九州大学大学院医学研究院医化学分野

蛸原, 卓哉
九州大学大学院医学研究院医化学分野

中村, 崇規
九州大学大学院医学研究院医化学分野

他

<https://doi.org/10.15017/7183597>

出版情報：福岡醫學雑誌. 93 (3), pp.29-37, 2002-03-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



解 説

薬物排出トランスポーターの遺伝子多型と薬剤応答性

九州大学大学院医学研究院医化学分野
和田守正・谷口秀一・蛸原卓哉
中村崇規・内海 健・桑野信彦

生体にはくすりなどの異物を排出して生体を防御する仕組みが備わっている。この仕組みが障害されると様々な病気が発症し、がん細胞で過剰に働くとかくすりが効かないがんが発生する。最近、この仕組みを担っている実体のいくつかが明らかにされてみると、いずれもがABC(ATP Binding Cassette; ATP 結合カセット)トランスポーターと呼ばれるお互いによく似た一群のタンパク質であることが分かった。ABCトランスポーターはヒトで最も大きな遺伝子ファミリーの一つを形成しており、10種類以上の遺伝病に関与していることが明らかになっているが、本稿では、ABCトランスポーターの中でも薬物排出トランスポーターサブファミリーと呼ばれるべき一群のトランスポーターを中心に、その薬剤応答性における役割、遺伝子多型や発現量の個人差が生じる分子的背景について概説する。

【1】ABCトランスポーターの構造

このファミリーのメンバーはいずれもがATP結合領域(ATP結合カセット, nucleotide binding fold=NBF)ドメインを持つことから、ABCトランスポーター・スーパーファミリーと呼ばれ、いずれもATPのエネルギーに依存して様々な物質を膜の内外へ能動輸送すると考えられている¹⁾。その構造は、ヒトでは、数回膜を貫通する疎水性のドメインとATP結合領域を含む細胞質ドメインが2回繰り返される形になっている場合と、N-末端とC-末端の半分ずつが独立したポリペプチドにより構成される場合とがある(図1)。

【2】ABCトランスポーターと抗がん剤耐性

抗がん剤をがん患者に投与すると、投与するにつれて効果が減少してくることがよく知られている。つまり生体内において抗がん剤に対して耐性の腫瘍細胞の出現が推察される。細胞が抗がん剤耐性を獲得する機構にはいくつかあるが、このうち細胞内の抗がん剤が排出しやすくなるという機構は、がん細胞に同時に構造や作用機序の異なる複数の抗がん剤に対する耐性を付与する事からも(多剤耐性, MDR: multiple drug resistance)重要である。その実体としてP糖タンパク質(*MDR1* 遺伝子)やMRP(*MRP1* 遺伝子)が同定され、いずれもがABCトランスポーターに属することが分かった。我々は、シスプラチン耐性ヒト癌細胞株からシスプラチン排出ポンプ遺伝子の単離を試みた結果、*MRP2/cMOAT* 遺伝子の単離に成功した²⁾。ヒト *MRP2/cMOAT* は、ヒト腫瘍から樹立された複数のシスプラチン耐性細胞株において高い発現を示すことや、*MRP2/cMOAT* 遺伝子のアンチセンスおよびセンス cDNA の強制発現実験から、ヒト *MRP2/cMOAT* が細胞のビンクリスチンやシスプラチン輸送体として機能していることが示唆された。現在では、さらにこれらのファミリーや他のABCトランスポーター(表1)も抗がん剤耐性に関与することが示唆されている。表2に、それぞれのトランスポーターが、培養細胞系で耐性を付与しうる

Morimasa WADA, Shuichi TANIGUCHI, Takuya EBIHARA, Takanori NAKAMURA,
Takeshi UCHIUMI, Michihiko KUWANO
Department of Medical Biochemistry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582,
Japan

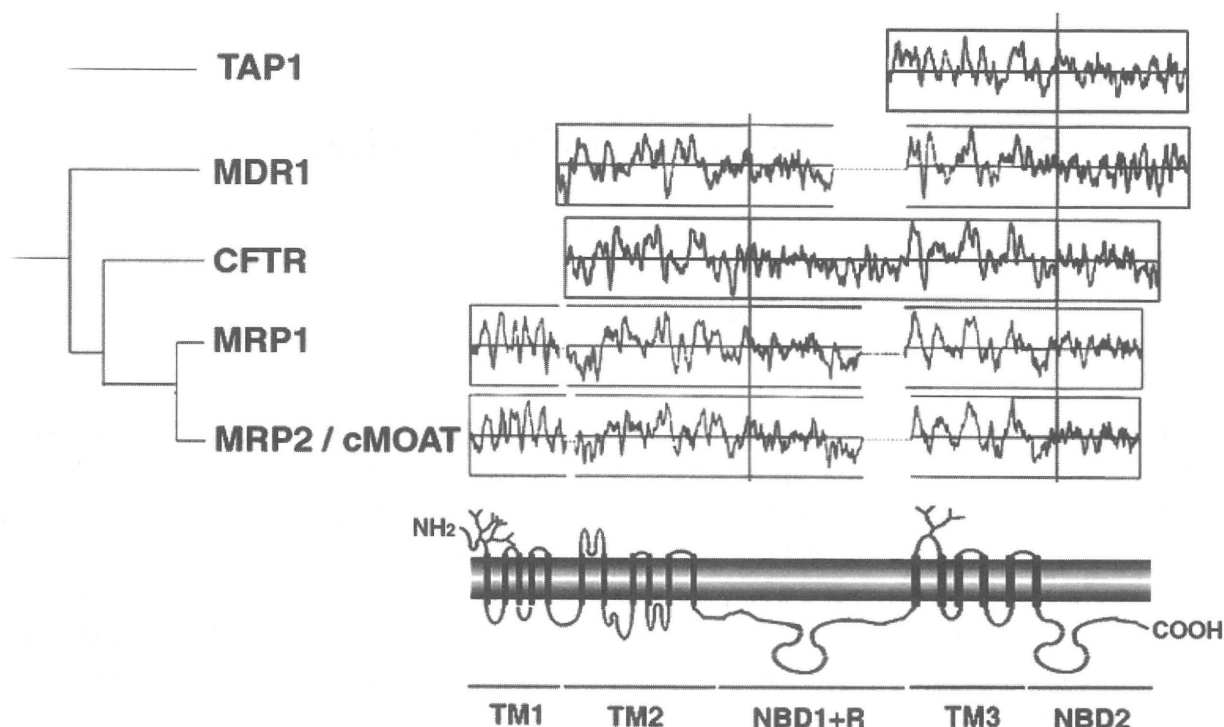


図1 ABCトランスポーターの構造

図上部に代表的なABCトランスポーターの疎水性解析の結果を示す。図下部には、この疎水性解析の他に、糖鎖付加阻害実験、タンパク質の限定分解実験などから予想されているトポロジーを示す。TM：膜貫通ドメイン、NBD：ヌクレオチド結合ドメイン、R：CFTRに存在する活性制御ドメイン。

表1 抗がん剤感受性に関与するABCトランスポーター

名前	統一名	染色体位置	アミノ酸	発現
MDRサブファミリー				
Pgp1/MDR1	ABCB1	7q21.1	1280	副腎、腎、肝、大腸、脳、子宮
BSEP/SPGP	ABCB11	2q24	1321	肝
MRPサブファミリー				
MRP1	ABCC1	16p13.1	1531	精巣、筋、心臓、肺、他
MRP2/cMOAT	ABCC2	10q24	1545	肝、腸、腎
MRP3	ABCC3	17q22	1527	肝、腸、副腎、腎、脾
Whiteサブファミリー				
MXR1/BCRP/ABCP	ABCG2	4q22	655	胎盤

抗がん剤をまとめた。

臨床検体でMDR1/P糖タンパク質を検出するために用いるべき方法についての国際ワークショップがメンフィスで開かれ、固形癌には免疫組織染色、造血器腫瘍にはフローサイトメトリー、また両者についてMDR1/P糖タンパク質であることの特異性を増すために定量的RT-PCRでの確認が推奨されている。造血器腫瘍では、急性骨髄性白血病(AML)でMDR1/P糖タンパク質の発現の有無と寛解導入率や予後が良く相関することが示されている。また、多発性骨髄腫でのMDR1/P糖タンパク質の発現も、初発と未治療の患者で6%に対して治療後、耐性獲得した患者では100%である。固形腫瘍では、腎、大腸、副腎由来の腫瘍でMDR1/P糖タンパク質の発現が高く、治療抵抗性であるといわれているが、これは正常組織でMDR1/P糖タンパク質の発現が既に高いことによると考えられている。一方、乳癌、骨肉腫ではMDR1/P糖タンパク質が予後因子となると考えられている。

表2 ABC トランスポーターが耐性に関与する抗がん剤

MDR	SPGP	MRP	MRP2/cMOAT	MRP3	MXR1/BCRP/ABCP
アンスラサイクリン					
ドキシソルビン		ドキシソルビン	ドキシソルビン		
ダウノルビン		ダウノルビン			
エポドフィロトキシン					
エトポシド		エトポシド		エトポシド	
テニポシド		テニポシド		テニポシド	
ビンカルカロイド					
ピンクリスチン		ピンクリスチン	ピンクリスチン		ピンクリスチン
ビンプラスチン					
抗微小管剤					
コルヒチン					
タキソール	タキソール				
カンプトテシン誘導体					
		CPT-11	CPT-11		CPT-11
		SN-38	SN-38		SN-38
その他					
アクチノマイシンD		アクチノマイシンD			
			シスプラチン		
					ミトキサントロン
		メトトレキセート	メトトレキセート	メトトレキセート	

MRP については固形腫瘍、造血器腫瘍を問わず、ほとんど全ての腫瘍で発現が報告されているが、特に非小細胞肺癌で発現が高い。MRP の予後因子としての重要性についてはようやく報告がされ始めた。小児の神経芽腫では *N-myc* の遺伝子増幅が化学療法抵抗性の指標となっているが、この遺伝子増幅を伴う症例では *MRP1* の mRNA レベルが有意に高い。さらに、*N-myc* の遺伝子増幅とは関係なく *MRP1* の mRNA レベルが強い予後因子となるとの報告もされている。その他の ABC トランスポーターの臨床腫瘍における発現様式や予後との相関などについては、MRP サブファミリーについてようやく解析が始まったばかりである。

P 糖タンパク質が過剰産生され耐性を獲得する様式には *MDR1* 遺伝子の増幅、転写因子の発現亢進、活性化、翻訳レベルの活性化、糖鎖修飾などの翻訳後活性化などが考えられているが、臨床例で示された例はなかった。われわれは、ヒト *MDR1* 遺伝子領域を含む酵母人工染色体 (YAC) をマウス細胞に導入し、外来性ヒト *MDR1* 遺伝子と内在性マウス *mdr1a*, *mdr1b* 遺伝子の発現を解析し、DNA メチル化が発現調節のキーを担っていることを明らかにした。さらに、ヒトがん培養細胞株および AML や膀胱腫瘍の臨床検体を用いて、*MDR1* 遺伝子プロモーター領域 CpG 部位の脱メチル化が *MDR1*/P 糖タンパク質発現の必須条件となっていることを明らかにした³⁾。一方、私たちは *MDR1* 遺伝子の転写因子として YB-1 が重要であることを示してきたが、最近、乳癌の臨床検体で、YB-1 の核移行が P 糖タンパク質発現と 100% 相関することが示された。*MDR1*/P 糖タンパク質については、臨床での耐性の獲得機構がようやく明らかにされつつあり今後のさらなる解析と、YB-1 の核移行や *MDR1* 遺伝子の DNA メチル化を阻止することによる新しい治療法開発への展開が期待される。その他の ABC トランスポーターについては、*MRP1*, *MRP2/cMOAT* および *MRP3* 遺伝子のプロモーターが単離されたので、今後の進展が期待される。

【3】薬物排出トランスポーターの生理機能と遺伝性疾患

表1に示した組織発現の様式から、抗がん剤耐性に関与する ABC トランスポーターは外界と接する臓器に特異的に発現する傾向が示唆される。このことから、抗がん剤耐性に関与する ABC トランスポーターの生理機能として、外界から移入される薬物・毒物を生体から排除する働きが推察され、表1にあげた一

群の ABC トランスポーターを薬物排出トランスポーターサブファミリーと位置づけることができる。膜ベシクルを用いた輸送実験などから、表 3, 4 にあげた薬物を基質とすることが明らかにされている。P 糖タンパク質は疎水性または負の荷電を持たない両親媒性の薬剤, MRP サブファミリーは負の荷電を持つ両親媒性薬剤に親和性が高いことが分かる。また, MRP サブファミリーの間でも基質特異性は異なっており, MRP1 と MRP2 はグルタチオン抱合体やグルクロン酸抱合体を, MRP3 はグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体を, MRP4 や MRP5 はヌクレオチドの誘導体を良い基質とすることが分かってきた。

P 糖タンパク質は、血液脳関門部位で高い発現がみられるが、*mdr3* (ヒト *MDR1* 遺伝子のオルソログ) ノックアウトマウスは抗がん剤を含む薬物に対する感受性が増し、特に脳への影響が大きく、野生型マウスでは P 糖タンパク質が血液脳関門で薬物・毒物の排除に働いていることが示された。また、P 糖タンパ

表 3 P 糖タンパク質の基質

抗がん剤	HIV プロテアーゼ阻害剤
Actinomycin D	Indinavir
Daunorubicin	Ritonavir
Doxorubicin	Saquinavir
Etoposide	モルヒネ
Mitomycin C	Morphine
Paclitaxel (Taxol)	6-glucuronide
Tamoxifen	Loperamide
Topotecan	ペプチド
Vinblastine	Grarnicidin D
Vincristine	Valinomycin
抗アレルギー剤	N-Acetyl-leucyl-leucyl-norleucine
Terfenadine	ステロイド
抗生物質	Aldosterone
Cefazolin	Dexamethason
Cefoperazon	Hydrocortisone
免疫抑制剤	
Cyclosporin A	
Tacrolimus	
カルシウムブロッカー	
Diltiazem	
Nicardipine	
Verapamil	
強心剤	
Propafenone	
Amiodaron	
Quinidine	
Digoxin	
中枢神経作用薬	
Domperidone	
Fluphenazine	
Odansetron	
Perphenazin	
Perphenazine	
Phenoxazine	
Phenytoin	

表4 ヒトおよびラット cMOAT の基質

基質	ヒト強制発現細胞*	ラット強制発現細胞*	ラット肝臓*
Leukotriene C ₄	+	+	+
Leukotriene D ₄			+
Leukotriene E ₄			+
N-Acetyl leukotriene E ₄			+
DNP-SG**	+	+	+
BSP-SG**			+
S-Glutathionyl ethacrinic acid	+		
Glutathione disulfide			+
Bilirubin			
-monoglucuronosyl	+	+	+
-bisglucuronosyl	+	+	+
17 β -Glucuronosyl estradiol	+	+	
Glucuronosyl nafenopin			+
Glucuronosyl E3040			+
Glucuronosyl grepafloxacin			+
Glucuronosyl SN38 carboxylate			+
Glucuronosyl SN38 lactone			+
SN38 carboxylate			+
CPT11 carboxylate			+
Sulhpobromophtalein			+
5-Methyltetrahydrofolate			+
Methotrexate	+		+
p-Aminohippurate	+		
Ochratoxin A	+		
Temocaprilat			+
Pravastatin			+
BQ123			+
BQ485			+
BQ518			+

*ヒト *MRP2/cMOAT* およびラット *MRP2/cMOAT* の cDNA 強制発現細胞, およびラット肝臓からそれぞれ調製した膜ベシクルの輸送活性を示す。

**DNP-SG: S-Glutathionyl 2, 4-dinitrobenzene, BSP-SG: S-Glutathionyl sulhpobromophtalein.

ク質の発現は腸でも高いが, *mdr3* ノックアウトマウスを長期飼育すると, クローン病などの潰瘍性大腸炎に似た症状を呈する。P 糖タンパク質は, 腸内細菌が生産する何らかの物質が生体内に進入して免疫系を活性化することを防いでいると解釈される。

多剤耐性に関与しない *mdr2* 遺伝子 (ヒト *PGY3/MDR3* のオルソログ) のノックアウトマウスも長期間生存したが, こちらは血清中のビリルビン, アルカリフォスファターゼなどの酵素活性が上昇しており, 肝機能障害が推測された。実際, 肝組織に関する病理学的検討の結果, 胆管細胞の増殖や, 炎症が観察された。*mdr2* 遺伝子は肝の毛細胆管細胞の膜に発現されており (図2), 胆汁中への未知物質の分泌に関与している可能性が示唆されたので胆汁成分の分析を行った。その結果, *mdr2* ノックアウトマウスではリン脂質の分泌が顕著に減少していることが明らかになった。彼らは, リン脂質不在の胆汁が毛細胆管細胞膜からリン脂質, コレステロールを溶出させ, その結果, 肝に障害を与えるのではないかと考えている。一方, *mdr2* ノックアウトマウスが示す表現型は, 3 型の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の臨床所見に一致している。胆汁は胆汁酸, 電解質, 脂質より構成され, 腸で脂肪の乳濁, ぜん動増加および腐敗の防止を行う。また, 胆汁は肝臓から胆管を経由して十二指腸に放出されるが, この胆汁流 (bile flow) は, 各成分の能動輸送により生ずると考えられている。この胆汁産生や胆汁流の衰弱した状態が胆汁うっ滞である。

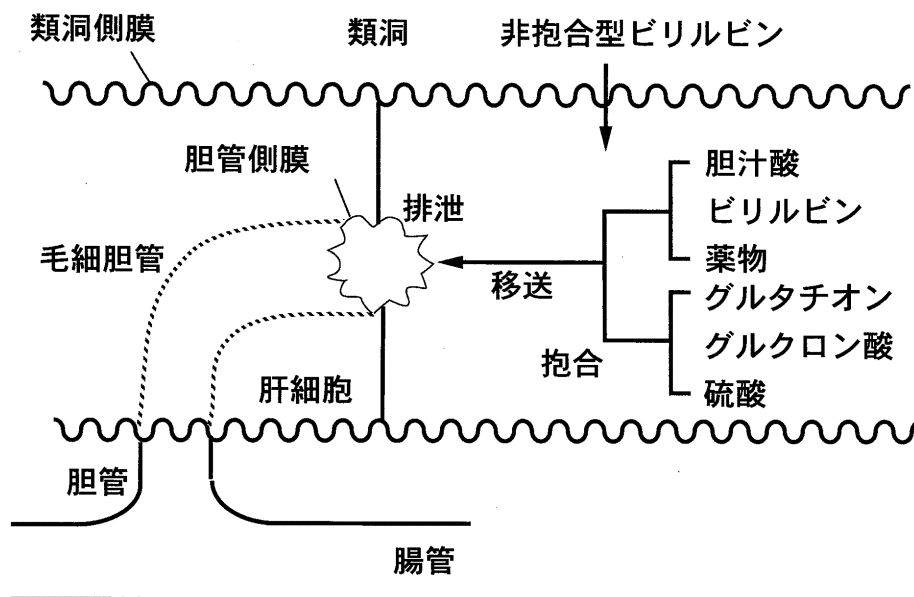


図2 肝臓におけるビリルビンの代謝，排出経路

最近, 3 型の患者では *PGY3/MDR3* の mRNA と蛋白質が欠如していること, さらに *PGY3/MDR3* 遺伝子に変異を持つことが示された。

一方, 別の遺伝性胆汁うっ滞症の 2 型進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の責任遺伝子も ABC トランスポーターファミリーであることがわかった。この遺伝子, *BSEP/SPGP* (bile salt export pump/sister P-glycoprotein) は名前の通り *MDR1* 遺伝子に類似の遺伝子として単離され, やはり肝臓で発現している。ラットの *Spgp* は胆汁酸を輸送できることが *in vitro* の実験で確認された。

MRP は広範な組織で発現している。MRP は *in vitro* でロイコトリエン C4 などを含むグルタチオン抱合体を輸送することから, 気管支上皮細胞などの上皮及び心臓, sarcolemma vesicle でおこなわれるグルタチオン抱合体の輸送, マクロファージでアナフィラキシーや喘息に関係するロイコトリエン C4 の輸送に関与している可能性がある。実際, 野生型マウスの耳をアラキドン酸で処理すると炎症の指標である血管透過性が増して浮腫をおこすが, *MRP1* ノックアウトマウスではこの反応が起こらない。また MRP は, 内分泌機能を持った細胞, 副腎皮質, 胎盤トロホプラスト, 精巢のテストステロン産生細胞に発現していることと, MRP が *in vitro* でステロイド (17 β -エストラジオール) のグルクロン酸抱合体を輸送することを考えあわせると, ホルモン輸送に関与している可能性もある。また, *MRP1* ノックアウトマウスはエトポシドなどの抗がん剤に感受性になることから, 生体の広範な組織で P 糖タンパク質同様, 薬物・毒物の排除による生体の防御に働いていると考えられる。

Dubin-Johnson 症候群は直接(抱合型)高ビリルビン血症を示す遺伝性疾患であるが, 私たちは *MRP2/cMOAT* 遺伝子とその責任遺伝子であることを明らかにした。既にラットの胆管から調製した膜ベシクルを用いた薬理学的研究から, 正常の胆管には直接ビリルビンや他の有機アニオンを輸送する活性が存在することが示され, この輸送体活性を担っている仮想タンパク質は *MRP2/cMOAT* (canalicular multispecific organic anion transporter) と命名されていた。さらに, この活性を欠いたラットの責任遺伝子としてラット *MRP2/cMOAT* 遺伝子が単離された。一方, ヒトにおける *MRP2/cMOAT* 遺伝子は前述のように抗がん剤感受性機構の研究分野から, 薬剤排出トランスポーターとして同定された。このように, *MRP2/cMOAT* 遺伝子は (1) 肝臓の胆管側膜に特異的に発現していること (図 2), (2) *MRP2/cMOAT* に近縁の *MRP1* (図 1) はグルタチオンおよびグルクロン酸抱合体を排出すること, (3) ビリルビンはグルクロン酸抱合をうけて肝臓より排出されるが, その排出障害が Dubin-Johnson 症候群の原因であると考えられていることより, 我々は *MRP2/cMOAT* 遺伝子が Dubin-Johnson 症候群の責任遺伝

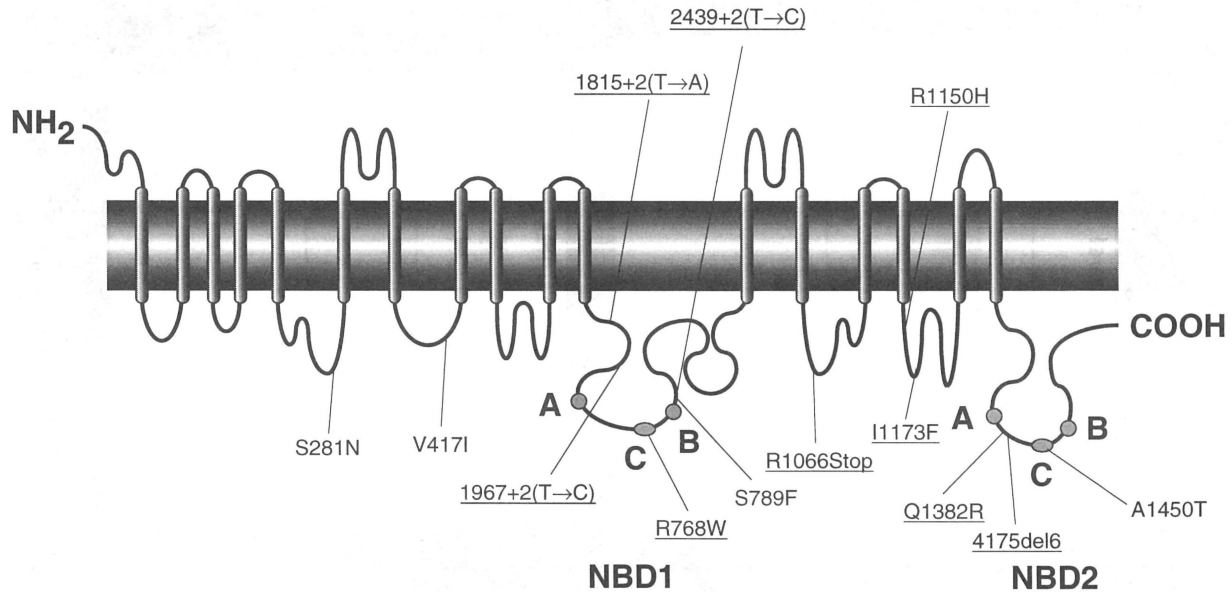


図3 Dubin-Johnson 症候群と健常人における *MRP2/cMOAT* の遺伝子置換部位
下線の遺伝子置換は Dubin-Johnson 症候群で同定された変異を，下線の無いものは健常人で同定された遺伝子多型を示す。

子であると想定し，患者で変異を同定することを試みた．患者ゲノム DNA の PCR 産物から直接塩基配列を決定する方法により変異の検索を行った結果，6 家系 7 人の患者から 4 種類の変異が同定された⁴⁾．他グループからの報告も合わせ，現在 9 種類の変異が同定されている（図 3）．

【4】薬物排出トランスポーターサブファミリー遺伝子の多型

以上のように，薬物排出トランスポーターは薬物や毒物を生体から排除して生体防御に働いていることが明らかになった．すなわち，このトランスポーター群は薬物への感受性の個人差や体内動態に関与する因子の 1 つになると考えられ，薬理学的にも大変重要な役割を担っていることが予想される．従って，薬物排出トランスポーターの発現量や活性に影響をおよぼす遺伝子多型を検索することが薬物応答性の個人差を考えるうえで必要になってくる．しかしながら，薬物排出トランスポーターの遺伝子多型や薬物応答性との相関に関する報告はようやく始まったばかりである．

薬物排出トランスポーターのうち *MDR1* 遺伝子について，Hoffmeyer らが始めて包括的な遺伝子多型の検索結果を報告した⁵⁾．コアプロモーター，エクソンおよび周辺イントロンにつき検索した結果 17 個の 1 塩基置換（SNP，single nucleotide polymorphism）を同定した．さらに，健常人の十二指腸バイオプシーを用いた解析を進め，アリル頻度の高い C3435T について，P 糖タンパク質の発現レベルおよび，P 糖タンパク質の基質であるジゴキシンの血中濃度と相関することを報告している（図 4）．C3435T については報告が相次ぎ，胎盤の P 糖タンパク質発現レベルと相関する傾向はあるものの統計的有意差はない，末梢の CD56⁺NK 細胞でローダミン 123 の排出活性と相関する，サイクロスポリンの体内動態や拒絶反応の有無との相関は無いなどが報告されている．C3435T はアミノ酸置換を伴わない塩基置換なので，P 糖タンパク質の発現レベルや薬物の体内動態へどのように関与するのかわからない．mRNA のプロセッシングに影響を及ぼす可能性や発現レベルに直接影響をおよぼすプロモーター・エンハンサーの変異と連鎖不平衡にあるだけという可能性などが考えられる．一方，C3435T の C のアリル頻度が，白人や黄色人種では 35～60% であるのに対し，黒人では 75～85% と高い．従って，C3435T と P 糖タンパク質の発現レベルや薬剤血中濃度との相関が真実であるならば，C3435T のアリル頻度の人種差も薬物療法の至適量を決めるうえで考慮すべきことである．表 5 に，アリル頻度の高い *MDR1* 遺伝子の SNP につき，白人と日本人でのアリル頻度を比較した．

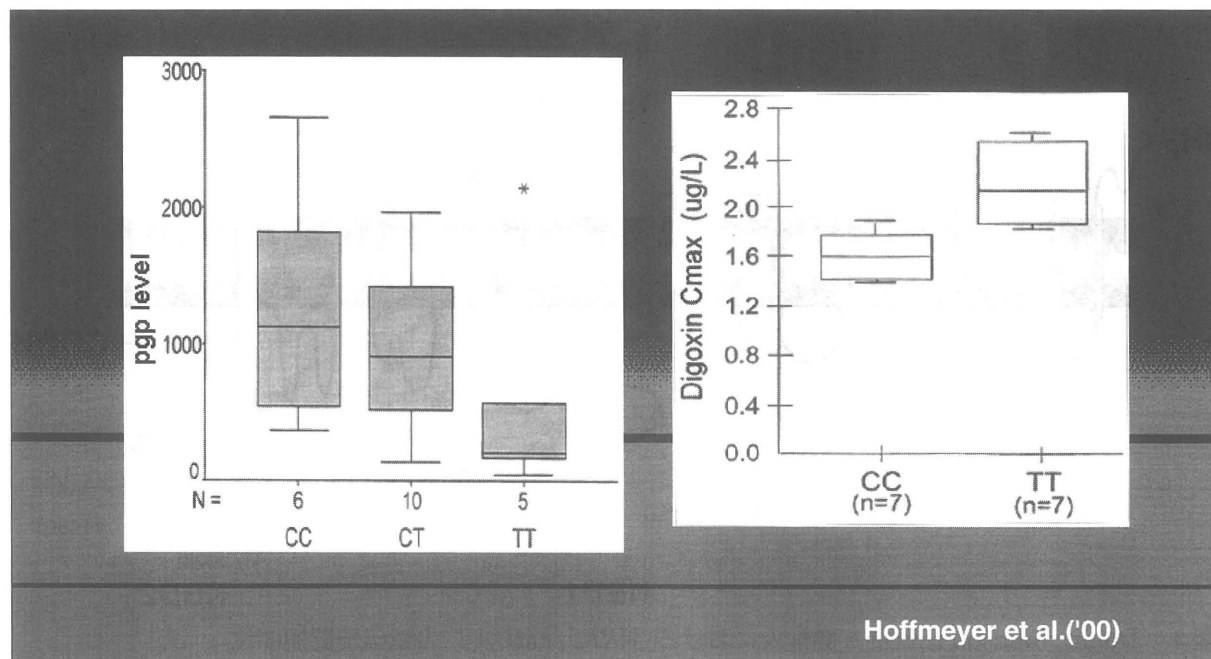


図4 *MDR1* 遺伝子の C3435T 多型と P 糖タンパク質発現レベルおよびジゴキシン血中濃度との相関
N は解析例数を示す。P 糖タンパク質発現レベルは Western blot の定量解析により算出した。
ジゴキシン血中濃度は、0.25 mg を経口投与後の定常期のピークプラズマレベルで表示した。

表5 *MDR1* 遺伝子の SNP 頻度の人種差

Nucleic acid substitution		Amino acid substitution	Reference Allele frequency				
			Hoffmeyer, 2000		Tanabe, 2001		
<i>MDR1</i> exon/intron							
exon1b	T-129C	Noncoding			T (0.92)	C (0.08)	
exon12	C1236T	wobble	C (0.76)	T (0.24)	C (0.65)	T (0.35)	
exon21	G2677T	Ala893Ser	G (0.36)	T (0.64)	G (0.37)	T (0.42)	
	G2677A	Ala893Thr				A (0.22)	
exon26	C3435T	Ile1145Ile	C (0.50)	T (0.50)	C (0.51)	T (0.49)	

MRP2/cMOAT 遺伝子多型については現在一報のみが報告されているが⁶⁾、ゲノム解析の進展に伴って今後急速に明らかになることが予想される。エクソン部分に同定されている SNP を図3に示した。

薬物排出トランスポーターは様々な薬物で発現誘導や阻害が掛かることが報告されている。P 糖タンパク質はリファンピシン、薬草のセイヨウオトギリソウや抗がん剤で、一方、MRP2 蛋白質は cAMP、デキサメサゾン、リファンピシン、タモキシフェン、シスプラチン、2-アセチルアミノフルオレン、シクロヘキシミドなどで発現誘導が、またリポ多糖やサイトカインで発現の低下が観察されている。なかでも、抗がん剤などによる P 糖タンパク質の発現誘導には Y-box 結合タンパク質が、またリファンピシンやパクリタキセルによる P 糖タンパク質の発現誘導についてはオーファンレセプター SXR の関与が示され、発現誘導機構の詳細を分子レベルで明らかにできる段階に入った。このように、薬剤や環境因子が薬物排出トランスポーターの発現レベルに関与することは明らかである。しかしながら、大腸がんや肝がん患者の非がん部について、免疫染色および RT-PCR により解析した我々の結果から、MRP2/cMOAT 蛋白質や *MRP2/cMOAT* mRNA の発現量に劇的な個人差が存在することが分かってきた。この場合、患者は一定の術前環境に置かれるので、常用薬剤の使用の有無などによって発現の個人差が生じるとは考えにくい。やはり、遺伝子多型から生じる個人差があるはずである。また、前述のように *MDR1* 遺伝子の場合、プロモーター領域の CpG のメチル化により発現は負に制御されることが明らかになっているので、構成的発現量の個人差を規定している因子として、エピジェネティックな因子も考慮する必要がある。また、転写

因子, コアクティベーターやサイトカインなどの内在性誘導因子を含めたトランス作用因子の遺伝子多型も検討課題であろう。

ヒトで同定された薬物排出トランスポーターの遺伝子置換から, どのような機序で機能障害を生じさせるのかについての分子的背景が明らかにされた例はほとんどない。我々は, Dubin-Johnson 症候群の解析で同定した R768W 変異により MRP2/cMOAT 蛋白質の合成後修飾と成熟過程が進行できないという結果を得ており, このアルギニンが MRP2/cMOAT 成熟蛋白質の形成と三次元構造を維持するために必須の領域であることを示唆した (投稿中)。一方, 最近明らかにされたサルモネラ HIS P 蛋白質の X 線構造解析の結果を MRP2/cMOAT 蛋白質にあてはめると, 別の変異 Q1382R は, ちょうど ATP 分子の γ 位と相互作用することが予測されている位置に相当する。ATP 加水分解の中間体を解析することにより, 予想通り MRP2/cMOAT 蛋白質の ATP 加水分解能が Q1382R 変異により失われるという結果が得られた (投稿中)。このような解析結果は今後, 治療や創薬の場で大変重要なヒントを与えてくれるに違いない。

【5】終わりに

薬物を細胞外や体外へ排出するトランスポーターの実体として, いくつかの ABC トランスポーターが同定された。それぞれのトランスポーターは本来働いている臓器も異なるし, 排出できる基質も異なっている。その両者の全貌を把握することによって, 幅広い基質認識と排出の機構や遺伝子ファミリーの進化の仕組みに迫ることができるだけでなく, 医療の場でも, ひとりひとりに最適な治療法やくすりの開発が可能になると期待される。

文 献

- 1) Higgins CF (1992): *Annu Rev Cell Biol* 8: 67-113.
- 2) Taniguchi K, Wada M, Kohno K, Nakamura T, Kawabe T, Kawakami M, Kagotani K, Okumura K, Akiyama S-i and Kuwano M (1996): *Cancer Res* 56: 4124-4129.
- 3) Nakayama M, Wada M, Harada T, Nagayama J, Kusaba H, Ohshima K, Kozuru M, Komatsu H, Ueda R and Kuwano M (1998): *Blood* 92: 1-13.
- 4) Wada M, Toh S, Taniguchi K, Nakamura T, Uchiumi T, Kohno K, Yoshida I, Kimura A, Sakisaka S, Adachi Y and Kuwano M (1998): *Hum Mol Genet* 7: 203-207.
- 5) Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M and Brinkmann U (2000): *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97: 3473-3478.
- 6) Ito S, Ieiri I, Tanabe M, Suzuki A, Higuchi S and Otsubo K (2001): *Pharmacogenetics*, 11: 175-184.