

表1 ヒトに見られる主な薬物トランスポーター

family/subfamily	gene	symbol	発現臓器	基質となる医薬品
ABC B subfamily	<i>MDR1</i>	<i>ABCB1</i>	肝臓, 腎臓, 小腸, 脳, 胎盤など	ジゴキシシン, ベラパミル, シクロスポリリン, サキナビル, ロペラミド, エトポシド, ドキソルピシン, オンダンセトロン, キニジンなど
	<i>MDR3 (MDR2)</i>	<i>ABCB4</i>	肝臓	
	<i>BSEP</i>	<i>ABCB11</i>	肝臓	
ABC C subfamily	<i>MRP1</i>	<i>ABCC1</i>	肝臓, 脳	メトトレキセート, 葉酸
	<i>MRP2 (cMOAT)</i>	<i>ABCC2</i>	肝臓, 腎臓, 小腸	メトトレキセート, 葉酸, プラバスタチン, テモカプリラート, CPT-11
	<i>MRP3</i>	<i>ABCC3</i>	肝臓, 腎臓, 小腸	
	<i>MRP4</i>	<i>ABCC4</i>	腎臓	
ABC G subfamily	<i>BCRP</i>	<i>ABCG2</i>	肝臓, 脳, 胎盤	4-メチルウンベリフェロン(主に硫酸抱合体)
OATP family	<i>OATP-B</i>	<i>SLC21A9</i>	肝臓, 小腸, 腎臓	
	<i>OATP-C (OATP2, LST-1)</i>	<i>SLC21A6</i>	肝臓	プラバスタチン, リファンピシン, チロキシシン
	<i>OATP8</i>	<i>SLC21A8</i>	肝臓	
OCT family	<i>OCT1</i>	<i>SLC22A1</i>	肝臓	ドパミン, メトフォルミン
	<i>OCT2</i>	<i>SLC22A2</i>	腎臓	ドパミン
	<i>OCT3</i>	<i>SLC22A3</i>	肝臓以外の諸臓器	
OCTN family	<i>OCTN1</i>	<i>SLC22A4</i>	広範囲な臓器	L-カルニチン, キニジン, ベラパミル
	<i>OCTN2</i>	<i>SLC22A5</i>	広範囲な臓器	L-カルニチン
OAT family	<i>OAT1</i>	<i>SLC22A6</i>	腎臓	非ステロイド性抗炎症薬, プロスタグランディンE2, $\beta$ ラクタム抗生物質
	<i>OAT2</i>	<i>SLC22A7</i>	肝臓, 腎臓	サリチル酸, アセチルサリチル酸
	<i>OAT3</i>	<i>SLC22A8</i>	腎臓	プラバスタチン, シメチジン
Peptide transporter PEPT	<i>PEPT1</i>	<i>SLC15A1</i>	肝臓, 腎臓, 小腸	ジペプチド, トリペプチド, $\beta$ ラクタム抗生物質, ACE阻害薬, ベスタチン, バラシクロビル
	<i>PEPT2</i>	<i>SLC15A2</i>	腎臓	

—(SLC21A)が関与する。小腸や腎臓に発現するペプチドトランスポーター(PEPT, SLC15A)は、その名のとおり、蛋白質の消化産物であるジペプチドやトリペプチドといった小分子ペプチドをH<sup>+</sup>濃度勾配を駆動力として細胞内に取り込む。PEPTには、PEPT1とPEPT2の2種類の分子種が単離されており、発現部位や基質への親和性が異なる。

## 薬物トランスポーターの基本的な機能

例として肝臓と腸管に発現する数種類の薬物トランスポーターを取り上げ、その機能を概説す

る。

### 1. 肝臓

冒頭にも触れたように、肝臓で薬物が代謝されるためには、最初に肝細胞の膜を透過して細胞内へ取り込まれる必要がある。肝細胞の類洞側膜には図1に示すように、多くのトランスポーターが発現しており、薬物はこれらのトランスポーターにより細胞内に取り込まれる。取り込まれた薬物は細胞内で代謝酵素により、第1相(酸化反応)あるいは第2相(抱合反応)の代謝を受けて、水溶性の高い化合物に変換される。こうして代謝された薬物は、胆管側膜に発現する排出型のトランスポーターにより胆汁中へ排泄される。高脂血症治療薬として繁用されるHMG-CoA還元酵素阻害剤

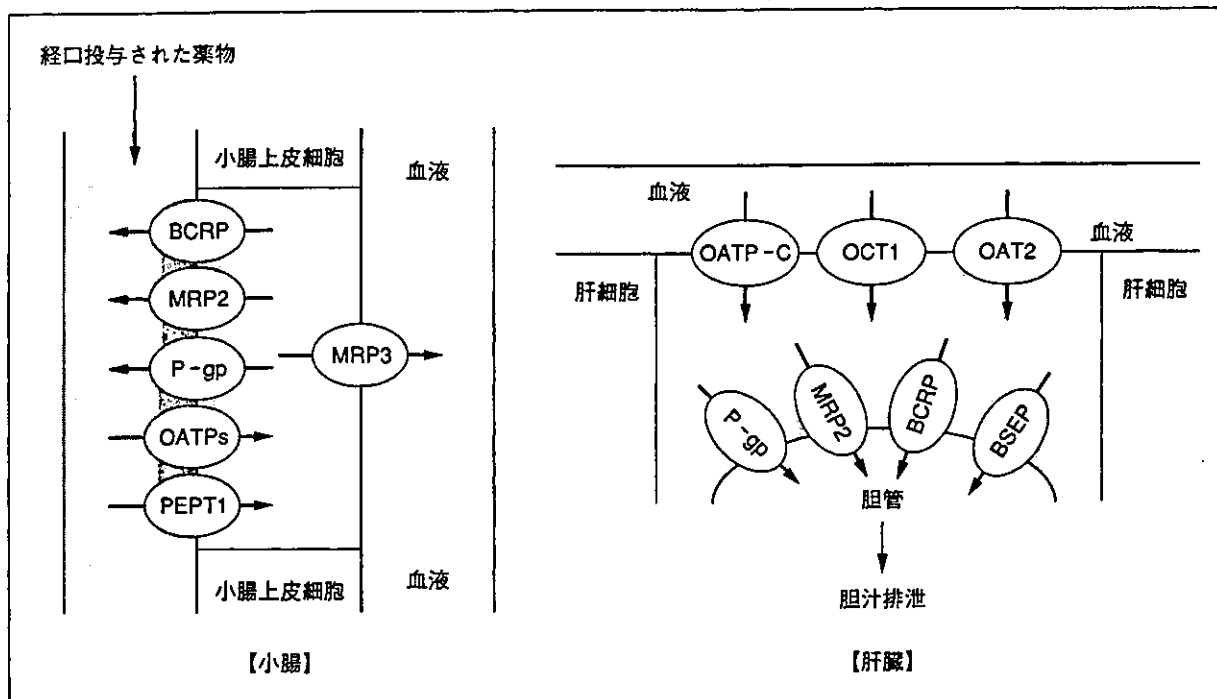


図1 小腸と肝臓での薬物トランスポーターの発現部位と輸送方向性

であるプラバスタチンは、肝に特異的に発現する OATP-C により選択的に肝細胞に取り込まれ、作用の後、MRP2 により胆汁排泄される。これ以外に、代謝された薬物が類洞側膜に発現するトランスポーターにより再度、血液中に排出される経路も存在する。このように、トランスポーターを介した薬物輸送は、代謝過程の一環と考えられ第3相の代謝反応とも呼ばれる。

## 2. 腸管

経口投与された薬物は、小腸の上皮細胞に取り込まれた後、血液中に到達する。この一連の過程が吸収と呼ばれ、取り込みと血液中への汲み出しにトランスポーターが関与する(図1)。ここでは、MDR1 遺伝子の産物である P-gp を取り上げる。P-gp は小腸上皮細胞の管腔側(腸管側)に発現しており、別のトランスポーターにより細胞内に取り込まれた薬物を再度、腸管側に排出する。すなわち、薬物が吸収されるのを妨げる働きをする。また、P-gp は、脳毛細血管内皮細胞にも発現しており、血液から脳実質に薬物が到達するのを防ぐ。このように、P-gp の生体中での機能は、薬物を含む異物から生体を守る働きをしているといえる。癌細胞が抗癌剤を細胞外に排出する耐性と同じ働きといえる。

## 薬物トランスポーター遺伝子多型

現在までに数多くの遺伝子について多型が報告されている。表2に一部をまとめた。変異の多くは一塩基置換(SNPs)であり、代謝酵素に見られる遺伝子の全欠損や重複などの報告はない。また、変異のヒトでの機能評価中に注目された現象として、ハプロタイプがある。すなわち、いくつかのSNPsが連鎖不平衡にあるもので、MDR1<sup>1)</sup>やOATP-C<sup>2)</sup>で詳細な検討が行われている。さらに、薬物代謝酵素と同様に、変異の頻度には人種間で差がみられることから、以下に述べる薬物の体内動態や効果には人種差の存在が示唆される。

## 遺伝子多型の臨床的意義

### 1. 体内動態や効果への関与

薬物トランスポーター遺伝子の多型解析は疾患との関連が中心であったが、薬物の体内動態や効果についての知見がここ2,3年で急速に蓄積されつつある。機能評価は、ノックアウトマウスや発現細胞実験が中心であるが、ここでは、ヒトでの

表2 主な薬物トランスポーター遺伝子の多型と日本人での頻度

gene	mutation	effect	frequency(%)
MDR1	-129 T>C	—	8.3(C allele)
	1236 T>C	—	35.4(C allele)
	2677 G>T	893 Ala>Ser	41.7(T allele)
	2677 G>A	893 Ala>Thr	21.8(A allele)
	2956 A>G	986 Met>Val	0.5(G allele)
	3435 C>T	—	49.0(T allele)
MRP1	128 G>C	43 Cys>Ser	1.0(C allele)
	218 C>T	73 Thr>Ile	1.0(T allele)
	2168 G>A	723 Arg>Gln	7.3(A allele)
	3173 G>A	1058 Arg>Gln	1.0(A allele)
MRP2	-24 C>T	—	18.8(T allele)
	1249 G>A	417 Val>Ile	12.5(A allele)
	2302 C>T	768 Arg>Trp	1.0(T allele)
	2366 C>T	789 Ser>Phe	1.0(T allele)
	4348 G>A	1450 Ala>Thr	1.0(A allele)
BCRP	34 G>A	12 Val>Met	18.0(A allele)
	376 C>T	126 Gln>Stop codon	1.0(T allele)
	1515 C>delete	509 Met>Stop codon	0.5(deletion)
OATP-B	109 C>T	37 Pro>Thr	30.9(T allele)
	935 G>A	312 Arg>Gln	32.8(A allele)
	1457 C>T	486 Ser>Phe	30.9(T allele)
OATP-C	388 A>G	130 Asn>Asp	62.9(G allele)
	521 T>C	174 Val>Ala	15.8(C allele)
	1454 G>T	485 Cys>Phe	0.8(T allele)
OAT3	1166 C>T	389 Ala>Val	0.8(T allele)
OCT1	123625 C>T	341 Phe>Leu	16.1(T allele)
	126827 A>G	408 Met>Val	82.8(G allele)

表中の変異は、われわれの研究室で検討を加えたもので、一部のみを抜粋した。また、健康成人から得たゲノムDNAを試料とした。

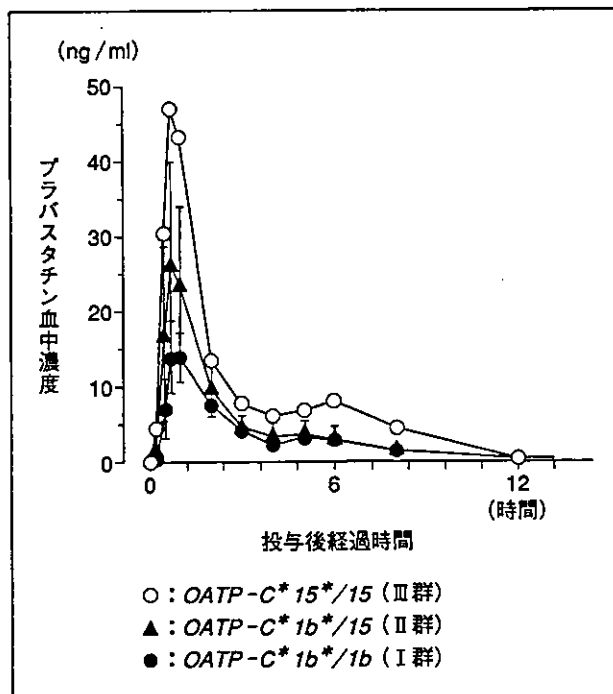


図2 OATP-C 遺伝子型とプラバスタチン血中濃度推移

機能を中心に述べる。

### 1) OATP-C 遺伝子

OATP-C は肝の類洞側膜に発現し、薬物の肝への取り込み(uptake)に働く。現在までに17種類のハプロタイプが報告されている<sup>2)</sup>。その中で、アミノ酸の置換を伴う130 Asn>Aspと174 Val>Alaが注目される。130 D/D 174 V/V (I群, 130位と174位がそれぞれ Asp, Val のホモ接合体で, OATP-C\*1b\*/1b の遺伝子型), 130 D/D 174 V/A (II群, 174位のみがヘテロ接合体で, OATP-C\*1b\*/15 型), 130 D/D 174 A/A (III群, 174位が Ala のホモ接合体で, OATP-C\*15\*/15 型)の3群に OATP-C の基質薬物であるプラバスタチンを単回投与した際の血中濃度の推移を図2に示す<sup>3)</sup>。II群, III群, すなわち, 174位に変異を有する被検者では, 全身クリアランスの低下と血中濃度の上昇が認められている。

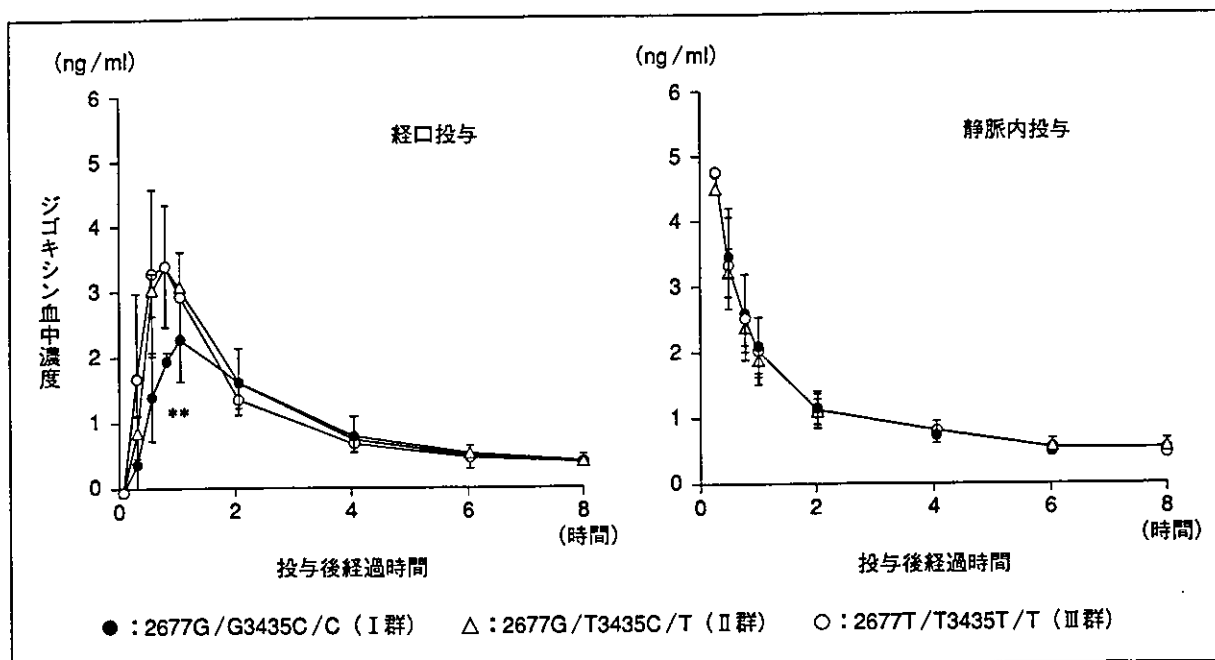


図3 MDR1 遺伝子型とジゴキシン血中濃度推移

ホモ型変異保有者(III群)の全身クリアランスはI群の50%程度であり、かつ、ヘテロ型変異保有者(II群)には、両ホモ型保有者の中間値を示すgene-dose effectが観察されている。OATP-C遺伝子多型のヒトでの機能評価は現在のところ、本研究のみであるが、発現系による*in vitro*研究がいくつか報告されている。それらの報告では174位の変異により基質薬物の輸送能の低下が見られる<sup>2)</sup>。したがって、ヒトで観察された変異保有者での血中濃度の上昇(全身クリアランスの低下)は、プラバスタチンの肝への取り込みの低下が原因と考えられる。プラバスタチンなどのHMG-CoA還元酵素阻害剤は肝に取り込まれることでコレステロール低下作用を示すことから、本変異保有者では、期待する効果が得られないことが予想される。この仮説は今後の検討を通して明らかにされるべき課題である。

## 2) MDR1 遺伝子

表2に示すように、MDR1遺伝子には数多くの変異が報告されているが、翻訳領域に存在する変異では、exon 21の2677G>T/Aとexon 26の3435C>Tが目ざされている<sup>4,5)</sup>。当初、3435C>Tの機能変化が報告されたが<sup>5)</sup>、本変異はアミノ酸の置換を伴わないことから、別の変異との関連が示唆されていた。その後の研究により、両変異は連鎖不平衡にあり、高率で同時に生じるこ

とが明らかとなった<sup>6)</sup>。図3には、われわれが行った心不全の治療薬であるジゴキシンでの検討結果を示した<sup>6)</sup>。検討は2677G/G3435C/C(I群)、2677G/T3435C/T(II群)、2677T/T3435T/T(III群)の遺伝子型を有する健常成人にジゴキシンを経口と静注で投与し、吸収率を算出することで行った。興味あることに、ジゴキシンを静脈内投与した際の血中濃度には3群間で差は見られなかったが、経口投与時には、変異がない群(I群)で低い濃度推移が観察された。さらに、吸収率もIII群>II群>I群の順で低くなり、I群とIII群の差は約20%であった。この検討では2つの結果がポイントである。1つ目は、I群で吸収率が低かった点である。先にも述べたように、腸管に発現するP-gpは上皮細胞に到達した薬物を腸管側へ再度汲み出すことから、吸収率を下げる働きをする。したがって、本検討の結果からは、変異は機能低下、すなわち、腸管への排出能の低下の原因となり、その結果、吸収率の増加=血中濃度の上昇につながったと考えられる。2つ目は、多型の関与が経口投与時にのみ見られた点である。静脈内投与したジゴキシンは腸管上皮細胞に発現するP-gpと直接、接触することがない。したがって、P-gpの影響を受けることが少ない。この結果は、投与する剤形により体内動態に違いが生じることを示し、臨床的にも極めて重要な現象であ

表3 MDR1 遺伝子多型のヒトでの機能評価

遺伝子変異	基質薬物	対象	機能変化
3435C>T	ジゴキシシン	健常成人	T/T>C/C(最高血中濃度)
2677G>T 3435C>T	ジゴキシシン	健常成人	M/M>W/M>W/W(吸収率) W/W>W/M>M/M(腎・分泌クリアランス)
3435C>T	ジゴキシシン	健常成人	C/C>T allele 保有者(血中濃度)
3435C>T	フェニトイン	健常成人	T/T>C/C(血中濃度)
3435C>T	シクロスポリン	健常成人	(T/T+T/C)>(C/C)(血中濃度)
3435C>T	シクロスポリン	腎移植患者	変化なし(血中濃度や拒絶反応の頻度)
3435C>T	ノルトリプチリン	鬱患者	T/T>C/T>C/C(薬剤性低血圧)
3435C>T	ネルフィナビル エファビレンツ	HIV-1 患者	T/T>C/T>C/C(CD4 細胞数や回復率) C/C>C/T>T/T(最低血中濃度)
2677G>T 3435C>T	ステロイド	小児心移植患者	W/W>W/M>M/M(ステロイド服用期間)
2677G>T/A	タクロリムス	部分肝移植患者	(T/A)>G(中枢性副作用頻度)

W:野生型アレル, M:変異アレル,

[文献7)より一部抜粋]

る。さらに、この現象は、次に述べる相互作用とも関連があり、P-gpの基質で経口と注射の両方の剤形がある医薬品を使用する際には注意が必要と言える。

薬物トランスポーター遺伝子多型の機能評価は、MDR1 遺伝子が最もよく検討が加えられており、情報も多い。一部を表3にまとめた<sup>7)</sup>。効果との関連では、三環系抗うつ薬ノルトリプチリンによる薬剤性低血圧(3435T/Tで生じやすい)<sup>8)</sup>、HIV-1 治療薬によるCD4 細胞数や免疫機能改善効果(3435T/Tで高い)<sup>9)</sup>、心移植小児患者におけるステロイド使用期間(2677T/T3435T/Tで短い)<sup>10)</sup>などがあり、いずれも変異による機能低下を支持する結果である。一方、体内動態への関与を見ると、必ずしも一致した知見が得られている訳ではない。ジゴキシシンを用いたわれわれの検討では、変異保有者(2677T/T3435T/T)で高い血中濃度推移が得られたが、3435C/Cで高いとする逆の知見の報告もある<sup>11)</sup>。アレルギー治療薬であるフェキソフェナジンでも同様な結果が得られている<sup>12,13)</sup>。論文間で異なった知見が得られる原因として、以下が考えられる。(a)指標とする変異が報告間で異なる:MDR1 遺伝子の詳細な構造が明らかとなり、ハプロタイプによる対象の選択が望まれる。(b)基質特異性:ジゴキシシンやフェキソフェナジンは、P-gpの基質薬物であると同時にそれぞれ、OATP8とOATP-Aの基質であることが知られている<sup>14,15)</sup>。一般的

に薬物トランスポーターの基質認識性は広く、多様な構造の薬物を輸送するものが多い。さらに、上述したOATP-C以外の分子種であるOATP-BやOATP8にも遺伝子多型がある。これらのヒトでの機能変化については不明であるが、体内動態への関与は否定できない。

### 3) MRP2(cMOAT)遺伝子

MRP2もP-gpと同様に抗癌剤などの多剤耐性に関与する(細胞内から細胞外へ各種抗癌剤の排出を行う)。肝臓の胆管側膜に強発現するMRP2は、肝臓内で産生される各種抱合体を基質としており、抱合型ビリルビンの肝細胞から胆汁への排泄も担当する。抱合型ビリルビン高値を主徴とする先天性疾患であるDubin-Johnson症候群はMRP2の排泄障害により生じ、原因となる遺伝子変異が多く同定されている<sup>16)</sup>。しかし、MRP2遺伝子上に存在するすべての変異が原因となる訳ではなく、日本人で比較的頻度の高い417Val>Ileの関与はないと考えられる(著者未発表データ)。

### 4) その他の遺伝子

OAT3は、近位尿細管上皮細胞の側低膜側に発現し、基質薬物の血液からの取り込みに関与する。この過程は尿細管分泌の第一段階であることから、薬物の尿排泄を考える場合重要といえる。基質薬物であるプラバスタチンの尿細管分泌クリアランスへの多型の関与を検討した結果、723T>A, 389Ala>Valの影響は見られなかつ

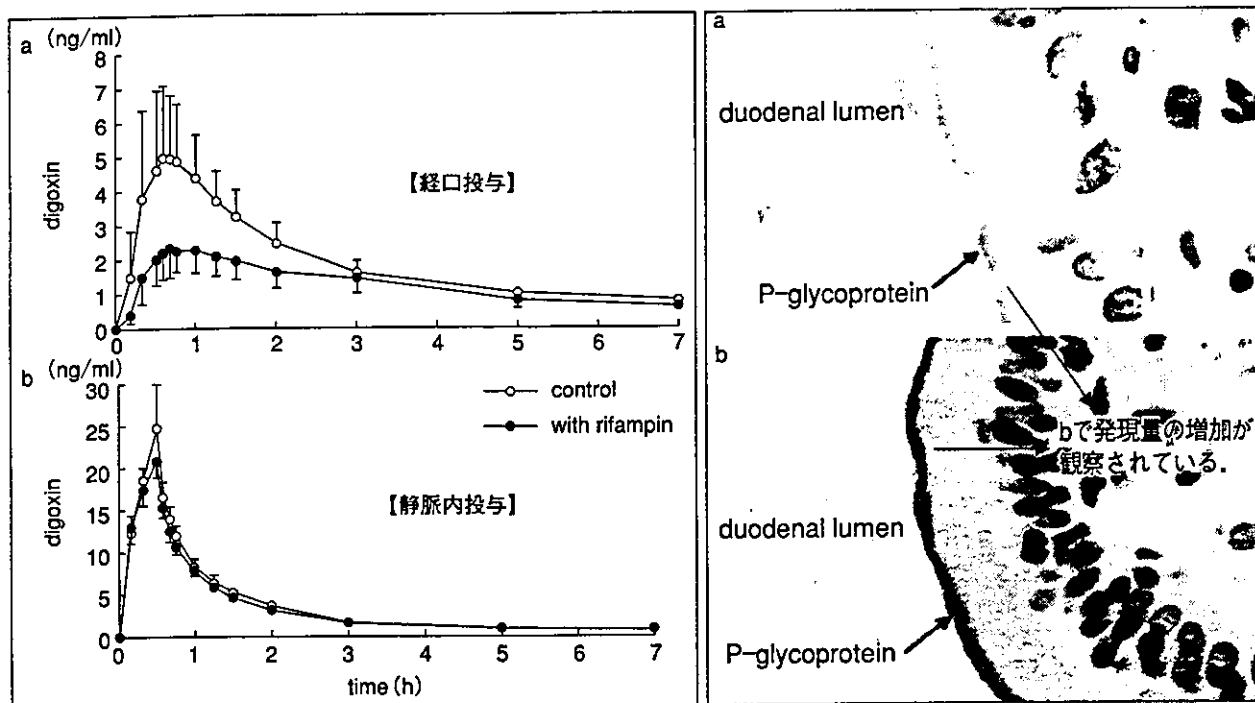


図4 ジゴキシシとリファンピシンの相互作用  
 図左 a: 経口投与時のジゴキシシ血中濃度推移。リファンピシ投与前(○)と先行投与後(●)  
 b: 静脈内投与時のジゴキシシ血中濃度推移。  
 図右 a: リファンピシ投与前の小腸上皮細胞におけるp-糖蛋白の発現量  
 b: リファンピシ先行投与後の発現量, 細胞上の濃く染まった部分がp-糖蛋白  
 (文献19)より引用)

た<sup>3)</sup>。日本人での多型解析の結果では、現在までにこの2種類の変異以外の報告はない。その他の薬物トランスポーターとしては、OCT2, BCRPなどの多型解析が報告されているが<sup>17,18)</sup>、発現細胞による機能評価が加えられているものの、ヒトでの報告はない。

## 2. 薬物相互作用への関与

代謝酵素と同様に薬物トランスポーターの誘導や阻害に基づく相互作用のメカニズムが明らかにされつつある。その中には、薬物トランスポーターに特徴的な相互作用もある。

### 1) 投与経路に左右される相互作用

リファンピシは代謝酵素を誘導するが、腸管に発現するP-gpも強力に誘導する。リファンピシを先行投与し、ジゴキシシを経口投与すると、ジゴキシシの血中濃度は低下する<sup>19)</sup>。これに対し、ジゴキシシを静脈内投与すると、経口投与で見られた低下は見られず、リファンピシ非投与時の血中濃度と同じ推移が認められる(図4左)。リファンピシ投与前後の腸管のP-gp発現量を比較すると、投与後に増加していることが

わかる(図4右)。両薬物の相互作用の場合は、明らかに腸管であり、遺伝子型の影響が経口投与のみに見られたメカニズムと同じと考えられる。同様な相互作用がリファンピシとタリノロール<sup>20)</sup>、ジゴキシシとクラリスロマイシ<sup>6)</sup>で報告されている。ただし、後者の相互作用は、P-gpの誘導ではなく、阻害による。

### 2) 薬物相互作用が起きやすい患者と起きづらい患者

MDR1遺伝子上の2677位, 3435位のいずれにも変異がない群(I群), ヘテロ型で変異を有する群(II群), ホモ型で変異を有する群(III群), それぞれ5名の健常成人にP-gpの阻害剤であるクラリスロマイシを併用し、ジゴキシシの吸収率の変化と多型との関連を評価した<sup>6)</sup>。両薬物の相互作用は先にも述べたように腸管が主な場であるが、腎尿細管でも生じる。P-gpの阻害により、腸管では腸管への上皮細胞からのジゴキシシの汲み出しが、また、腎では尿中への排泄が低下し、血中濃度の上昇, 吸収率の増加が予想される。クラリスロマイシ併用後のジゴキシシの吸

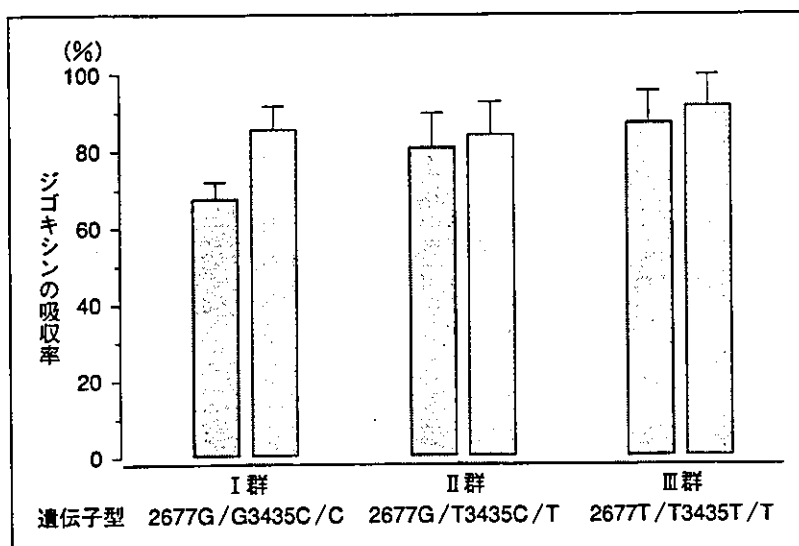


図5 クラリスロマイシン併用によるジゴキシン吸収率の変化とMDR1遺伝子型

クラリスロマイシン併用前(■)と併用後(□)を比較すると、I群のみで著明な吸収率の増加が観察される。〔文献6〕より引用

収率の変化(図5)を見ると、いずれの遺伝子型でも増加が見られるが、II群やIII群での上昇は軽微であるのに対し、I群のみで約20%程度の上昇が認められている。変異のないI群では、両臓器に発現するP-gpの量や機能が正常であるがために、クラリスロマイシンによる阻害効果が著明に現れたものと考えられる。これと同様な相互作用が代謝酵素でも報告されている<sup>21,22)</sup>。チトクロームP450(CYP)2C19を介した相互作用は、酵素欠損者では見られず、非欠損者のみで見られる。代謝酵素が正常に発現・機能する非欠損者であるからこそ相互作用が生じるものである。

## おわりに

本稿で述べてきたように、薬物トランスポーターの多くは薬物代謝酵素と同様に広い基質認識性を示す。したがって、すべての基質薬物の体内動態や効果が輸送を担当するトランスポーターの遺伝子多型により影響を受けるとは考えられない。どの程度の特異性があれば、より強い影響を受けるのか。さらに、輸送は取り込みと汲み出しがセットで行われることから、最低2種類のトランスポーターの関与を意識する必要があるだろう。同様に、薬物輸送は代謝過程と深く関与している。ある薬物の体内動態や効果に見る個人差を解決する

ためには、少なくとも代謝酵素とトランスポーター両方の関与を考慮する必要がある。解決すべき問題点は多い。しかし、少しずつではあるが、これらの過程に関与する遺伝子群の多型解析からの個人差解明が進んでいる<sup>23,24)</sup>。

## 文献

- 1) Tang K, Ngoi SM, Gwee PC, et al: Distinct haplotype profiles and strong linkage disequilibrium at the MDR1 multidrug transporter gene locus in three ethnic Asian populations. *Pharmacogenetics* 12: 437-450, 2002
- 2) Tirona RG, Leake BF, Merino G, et al: Polymorphisms in OATP-C. Identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European and African-Americans. *J Biol Chem* 276: 35669-35675, 2001
- 3) Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, et al: Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes; consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 73: 554-565, 2003
- 4) Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, et al: Expression of P-glycoprotein in human placenta; relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 297: 1137-1143, 2001
- 5) Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene; multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 3473-3478, 2000
- 6) Kurata Y, Ieiri I, Kimura K, et al: Role of human

- MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 72 : 209-219, 2002
- 7) Ieiri I, Takane H, Otsubo K : The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* (in press)
  - 8) Robert RL, Joyce PR, Mulder RT, et al : A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenetics J* 2 : 191-196, 2002
  - 9) Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, et al : Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetic study. *Lancet* 359 : 30-36, 2002
  - 10) Zheng H, Webber S, Zeevi A, et al : The MDR1 polymorphisms at exon 21 and 26 predict steroid weaning in pediatric heart transplant patients. *Hum Immunol* 63 : 765-770, 2002
  - 11) Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, et al : MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res* 18 : 1400-1404, 2001
  - 12) Kim RB, Leake BF, Choo EF, et al : Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 70 : 189-199, 2001
  - 13) Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, et al : MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol* 53 : 526-534, 2002
  - 14) Kullak-Ublick GA, Ismail MG, Stieger B, et al : Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. *Gastroenterology* 120 : 525-533, 2001
  - 15) Cvetkovic M, Leake B, Fromm MF, et al : OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. *Drug Metab Dispos* 27 : 866-871, 1999
  - 16) Pauli-Magnus C, Meier PJ : Pharmacogenetics of hepatocellular transporters. *Pharmacogenetics* 13 : 189-198, 2003
  - 17) Leabman MK, Huang CC, Kawamoto M, et al : Polymorphisms in a human kidney xenobiotic transporter, OCT2, exhibit altered function. *Pharmacogenetics* 12 : 395-405, 2002
  - 18) Zamber CP, Lamba JK, Yasuda K, et al : Natural allelic variants of breast cancer resistance protein (BCRP) and their relationship to BCRP expression in human intestine. *Pharmacogenetics* 13 : 19-28, 2003
  - 19) Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, et al : The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 104 : 147-153, 1999
  - 20) Westphal K, Weinbrenner A, Zschiesche M, et al : Induction of P-glycoprotein by rifampin increases intestinal secretion of talinolol in human beings : A new type of drug/drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 68 : 345-355, 2000
  - 21) Yu KS, Yim DS, Cho JY, et al : Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 69 : 266-273, 2001
  - 22) Andersson T, Cederberg C, Edvardsson G, et al : Effect of omeprazole treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 47 : 79-85, 1990
  - 23) Hirota T, Ieiri I, Takane H, et al : Sequence variability and candidate gene analysis in two cancer patients with complex clinical outcomes during morphine therapy. *Drug Metab Dispos* 31 : 677-680, 2003
  - 24) Kerb R, Aynacioglu AS, Brockmoller J, et al : The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels. *Pharmacogenomics J* 1 : 204-210, 2001

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

# 長寿科学事典

監修 祖父江逸郎

●A5 頁1200 2003年  
 定価10,290円(本体9,800円+税5%)  
 [ISBN4-260-13652-6]

高齢者の医学・医療、看護・介護と福祉、社会科学領域の最先端の知識、研究成果を網羅した、わが国初の事典。高齢者の医療やケアに携わる医師・看護師・コメディカルスタッフはもとより、医療の側から福祉を知りたい人、福祉の側から医療・医学を知りたい人には格好の参考書。地域医療計画策定に関わる行政職の人達にも必携の手引。