〈抄録〉 第 22 回 日本臨床薬理学会年会 2001 年 12 月 14～15 日 横浜

ヒト有機アニオントランスポータ安定発現細胞を用いた 有機アニオン輸送阻害薬の評価

武田 理夫^{*1} 榎本 篤^{*1,3} 成川 新一^{*1}
小林 靖奈^{*2} 山元 俊憲^{*2} 関根 孝司^{*1}
丹羽 利充^{*3} 遠藤 仁^{*1}

【目的】ヒト有機アニオントランスポータ (hOAT) は種々の薬物の尿中排泄経路として重要である。そして OAT 阻害薬は臨床的にも重要である。今回は OAT 阻害薬として betamipron、cilastatin、probenecid、KW-3902 を取り上げ、hOAT 安定発現細胞を用いてこれらの薬物の作用点を同定し、また in vivo で阻害されるか予測を試みた。

【方法】hOAT1、hOAT2、hOAT3、hOAT4 cDNA をマウス近位尿細管由来細胞に導入し、安定発現細胞を作出した。有機アニオン輸送は hOAT1¹⁾ は [¹⁴C]パラアミノ馬尿酸で、hOAT2 は [³H]PGF_{2α} で、hOAT3²⁾、hOAT3³⁾ は [³H]estrone sulfate で評価した。

【結果】1. hOAT1、hOAT3 による有機アニオン輸送は betamipron、cilastatin、probenecid、KW-3902 により、hOAT2 による有機アニオン輸送は probenecid により、そして hOAT4 による有機アニオン輸送は betamipron、probenecid、KW-3902 により濃度依存的に阻害された。2. 速度

論的解析によりその阻害作用は競合的であった。3. これらの阻害定数 (μM) は表に示すとうりであった。

【考案】Betamipron は臨床的には carbapenem 系抗生物質 panipenem との合剤として投与され、実験的にも panipenem の近位尿細管への取り込み、腎障害を抑制する。Cilastatin は carbapenem 系抗生物質 imipenem との合剤として投与され、cilastatin の分解に関与する dehydropeptidase-1 を抑制する。Probenecid は有機アニオン輸送を解析する上で最も頻繁に用いられてきた OAT 阻害薬である一方、臨床的には尿酸排泄促進薬として用いられている。またしばしばアニオン系薬物と薬物相互作用を起こす。KW-3902 は元々 adenosine A1 受容体拮抗薬として開発されたが、その後ラットでの cephaloridine 腎障害を抑制すること⁵⁾、OK 細胞の有機アニオン輸送を阻害する⁶⁾と報告されている。

Ki 値に基づいて各 OAT 阻害薬の阻害作用を比較すると、hOAT1 および hOAT3: KW3902>probenecid>betamipron>cilastatin、hOAT4: KW-3902>probenecid>

^{*1} 杏林大学医学部薬理学
〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2

^{*2} 名古屋大学医学部予防医学

^{*3} 昭和大学薬学部臨床薬学

hOATs の有機アニオン輸送に対する有機アニオン阻害薬の影響

Ki (μM)	hOAT1	hOAT2	hOAT3	hOAT4
betamipron	23.6	—	48.3	50.6
cilastatin	1470	—	231	—
probenecid	12.1	766	9.00	35.9
KW-3902	7.82	—	3.70	11.4

In vitroの検討で予測されたヒトでの阻害作用

betamipron であった。Cilastatin においては hOAT1 と hOAT3 とに対する Ki 値には 6 倍の差があり、hOAT3 に対して比較的選択的な阻害薬であると考えられた。また hOAT2 は probenecid のみで抑制されたが、その阻害作用はその他の hOATs に比べて極めて低かった。

さらに Ki 値と非蛋白結合型薬物の臨床血中濃度を比較することにより、in vivo で実際に阻害作用を示すかを予測した。一般に血漿中遊離型薬物濃度の 5 倍に相当するとされる臨床血中濃度と Ki 値が同等である場合は、in vivo でも阻害が起きると考えられている。それを基にすると図に示すように、betamipron は hOAT1、hOAT3 を、cilastatin は hOAT3 を、probenecid は hOAT1、hOAT3、hOAT4 を阻害すると予測された。しかし KW-3902 には臨床的な意義は認められなかった。今後今回の結果を検証するために、ヒト腎スライスを用いた検討および臨床薬理試験が必要と考えら

れる。

【文献】

1. Hosoyamada M, Sekine T, Kanai Y, Endou H. Am. J. Physiol. 276: F122-F128, 1999.
2. Cha SH, Sekine T, Fukushima JI, Kanai Y, Kobayashi Y, Goya T, Endou H. Mol. Pharmacol. 59: 1277-1286, 2001.
3. Cha SH, Sekine T, Kusuhara H, Kim YJ, Kim DK, Sugiyama Y, Kanai Y, Endou H. J. Biol. Chem. 275: 4507-4512, 2000.
4. Takeda M, Narikawa S, Sekine T, Cha SH, Endou H. Eur. J. Pharmacol. 419: 113-120, 2001.
5. Nagashima K, Kusaka H, Sato K, Karasawa A. Jpn. J. Pharmacol. 64: 9-17, 1994.
6. Nagai J, Yano I, Habu Y, Katsura T, Hashimoto Y, Inui KI. Biochim. Biophys. Acta 1419: 164-172, 1999.