

28L-am09

腎有機カチオン輸送系におけるメトホルミンとシメチジンの薬物間相互作用機構の解明

○橋本 真弥¹, 米澤 淳¹, 桂 敏也¹, 乾 賢一¹(¹京都大病院薬)

【目的】腎臓におけるカチオン性薬物の分泌過程には、血管側側底膜に発現する有機カチオントランスポータ OCT2 と管腔側刷子縁膜に発現する H⁺/有機カチオンアンチポータ MATE が重要な役割を果たす。これまでに、カチオン性薬物の尿細管分泌過程における薬物間相互作用が報告されているが、その分子機構は明らかにされていない。そこで本研究では、代表的なカチオン性薬物であるメトホルミンを用いて薬物体内動態解析を行い、シメチジンとの薬物間相互作用機構を解明することを目的とした。

【方法】8週齢の Wistar/ST 系雄性ラットにメトホルミンとシメチジンを同時に定速静注し、経時的に血液および尿サンプルを採取してメトホルミンの腎クリアランスを求めた。さらに、シメチジン定速静注下でメトホルミンを瞬時投与後、3分間の血中濃度と3分後の臓器中濃度を測定し、臓器取り込みクリアランスを算出した。シメチジンの投与量は血漿中濃度が約 1、10、100 μM となるよう設定した。さらに、ラット OCT2、MATE1 を一過性発現させた HEK293 細胞を用いて、メトホルミン輸送に対するシメチジンの阻害能を検討した。

【結果および考察】ラット薬物体内動態解析の結果、10 μM シメチジンシ共存によりメトホルミンの腎クリアランスは有意に低下した。一方、腎臓への取り込みクリアランスに変化は認められなかった。100 μM シメチジンシ共存下では腎クリアランス、腎取り込みクリアランス共に有意に低下した。In vitro 輸送阻害実験の結果、OCT2 のメトホルミン輸送に対するシメチジンの IC₅₀ 値は MATE1 に対する IC₅₀ 値より 10 倍以上高かった。以上より、尿細管分泌過程におけるメトホルミンとシメチジンの相互作用は刷子縁膜優位で起こることが示唆された。