

30G-am05

レボフロキサシンの尿細管分泌における MATE1 の役割

○渡部 辰悟¹, 米澤 淳¹, 寺田 智祐^{1,2}, 乾 賢一^{1,3}, 桂 敏也¹(¹京大病院薬, ²滋賀医大病院薬, ³京都薬大)

【目的】 Multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1/SLC47A1)は尿細管上皮細胞の刷子縁膜側に発現し、逆向きの H^+ 勾配を駆動力として細胞内から尿細管管腔側へのカチオン性化合物の排泄を担っている。これまでに我々は、MATE1 がカチオン性薬物だけではなく、両性イオン型薬物セファレキシンの尿細管分泌にも寄与していることを明らかにしてきた。同じく両性イオン型薬物であるレボフロキサシン(LVFX) は尿細管分泌を受け、その腎排泄過程においてカチオン性薬物との相互作用が報告されている。そこで本研究では、Mate1 ノックアウト (KO) マウスを用いて、LVFX の尿細管分泌における Mate1 の役割について検討を行った。

【方法】マウス Mate1 を一過性に発現させた HEK293 細胞に NH_4Cl 前処理後、LVFX を 30 秒間処理し、細胞内への取り込み量を測定した。薬物動態実験では、野生型および Mate1 KO マウスに LVFX 5 mg/kg を瞬時投与し、血漿中、尿中および腎組織中濃度を測定した。LVFX の定量は HPLC 法により行った。

【結果・考察】空ベクター導入細胞と比較して、マウス Mate1 一過性発現細胞では LVFX の有意な取り込みの増加が認められた。薬物動態実験を行ったところ、Mate1 KO マウスにおける LVFX の血漿中濃度は野生型マウスと比較して有意に高かった。また、Mate1 KO マウスにおいて、投与後 60 分までの尿中排泄率の顕著な低下が観察された。一方、腎組織中濃度については変化が認められなかった。さらに、腎クリアランスおよび尿細管分泌クリアランスを算出したところ、Mate1 KO マウスでは野生型マウスの半分以下に低下していた。以上より、マウスにおいて Mate1 が両性イオン型薬物 LVFX の尿細管分泌に寄与していることが明らかになった。