

30P-am03

N-メチルニコチンアミドのクリアランスを指標としたヒト尿細管有機カチオントランスポーター活性と *SLC47A1* 遺伝子多型の関係

○三上 ともこ¹, 小川 竜一¹, 高橋 雅弘¹, 越前 宏俊¹(¹明治薬大・薬物治療学)

【目的】腎排泄型有機カチオン性薬物の薬物動態の個人差要因を検討するため、N-メチルニコチンアミド (MNA) の腎尿細管分泌クリアランス ($CL_{TS,MNA}$) を指標として、ヒト腎尿細管上皮細胞刷子縁膜側に発現している hMATE1 トランスポーター遺伝子 (*SLC47A1*) の多型がヒト腎有機カチオントランスポーター活性に与える影響を検討した。【方法】健常成人から採取した3時間蓄尿とその中間時点での血漿中 MNA 濃度を LC-MS 法にて定量し、 $CL_{TS,MNA}$ を算出した。遺伝子多型は白血球層より抽出した DNA を用いて、PCR-ダイレクトシーケンス法により同定した。基底膜側に発現している hOCT2 トランスポーター (*SLC22A2* 遺伝子) の loss-of-function 型変異 (808G>T) のホモ接合体患者は本解析から除外した。【結果】試験への参加同意が得られた被験者 54 名 (年齢 23 ± 2 才、 $CL_{TS,MNA}$ 178 ± 109 mL/min/1.64m²) のうち、1 名に *SLC22A2* の 808T/T 遺伝子型を認めた ($CL_{TS,MNA}$ 6.5 mL/min/1.64m²)。残りの 53 名に対する *SLC47A1* 遺伝子解析より、現在までのところ -66T>C、-53C>G、および -44C>T バリエントがそれぞれアレル頻度 0.200、0.019、および 0.038 で認められた。これら SNPs の carrier (17 名) の $CL_{TS,MNA}$ は non-carrier (34 名) と比べ、統計学的に有意に低かった。(carrier: 139 ± 45 vs. non-carrier: 202 ± 122 mL/min/1.64m², $p < 0.01$) 【考察】本研究で現在までに認められた SNPs はいずれも 3' 上流の非翻訳領域に存在し、hMATE1 の発現調節に影響している可能性がある。その他の SNPs についても現在遺伝子解析を進行中である。