

21PO-pm303S

OAT4 を介した losartan carboxylic acid および candesartan の Cl 依存性輸送
○飛田 萌子¹, 野口 幸希¹, 木村 りか¹, 福本 文香¹, 西村 友宏¹, 登美 齊俊¹ (慶應大薬)

【目的】ヒト腎近位尿細管の管腔側膜に発現する organic anion transporter (OAT) 4 は、生理的な内向き Cl 勾配存在下、olmesartan などを排出輸送できる。Olmesartan と同じアンジオテンシン II 受容体拮抗薬に分類される losartan carboxylic acid と candesartan は、ヒト血液中からの消失の約 6 割が腎排泄であり、腎排泄の大部分が分泌過程によるが、管腔側膜からの排出輸送に関与する輸送体は明確ではない。本研究では、losartan carboxylic acid および candesartan について、OAT4 による基質認識と OAT4 を介した輸送への Cl の影響を解析することを目的とした。

【方法】Tetracycline 誘導性 OAT4 発現細胞による losartan carboxylic acid および candesartan の取り込み量を、LC-MS/MS で定量した。

【結果】Losartan carboxylic acid および candesartan の OAT4 発現誘導細胞による取り込みは、非誘導細胞と比べて有意に高いことが示された。ただし、細胞外 Cl 存在下での losartan carboxylic acid および candesartan の取り込みは、取り込み開始からそれぞれ 5 秒および 10 秒後に定常状態に達した。一方、細胞外 Cl 非存在下での losartan carboxylic acid および candesartan の OAT4 を介した取り込みは、それぞれ 30 秒および 60 秒まで時間依存的に増加し、細胞外 Cl 存在下と比較して高い取り込み活性が示された。細胞外 Cl 非存在下、OAT4 を介した losartan carboxylic acid および candesartan の取り込み輸送の K_m 値は、それぞれ 13 μM および 26 μM であった。

【考察】Losartan carboxylic acid および candesartan は、OAT4 の基質となることが明らかとなった。Losartan carboxylic acid および candesartan の OAT4 を介した輸送は Cl の影響を強く受け、Cl との交換輸送である可能性が示された。