

## MATEs/OCT2 の関わる薬物相互作用

京都大学医学部附属病院薬剤部

桂 敏也



## 1. はじめに

生体に投与された低分子の水溶性有機カチオンは、腎臓の近位尿細管において能動的に分泌され尿中に排泄されることが古くから知られている。単離膜小胞系や培養細胞系を用いた検討から、血管側側底膜においては細胞内負の膜電位、管腔側刷子縁膜では管腔側酸性の  $H^+$  勾配を駆動力とするトランスポーターが協働的に尿細管分泌を媒介していることが明らかにされてきた。また、有機カチオントランスポーターの分子実体が明らかにされる以前より、カチオン性薬物の薬物動態学的相互作用が尿細管分泌過程において生じることが想定されている<sup>1-3)</sup>。

本稿では、腎尿細管分泌過程において有機カチオントランスポーターが関与する薬物相互作用について、その基質認識特性などの分子機構をふまえながら最近の知見を概説する。

## 2. 有機カチオントランスポーターの同定と腎臓における発現

発現クローニングの手法を用いて、ラット腎臓 cDNA ライブラリーより有機カチオントランスポーターとして organic cation transporter (OCT) 1 が1994年に初めて同定され、側底膜に局在する膜電位依存型のトランスポーターであることが示された<sup>4)</sup>。その後、アイソフォームが探索され、OCT ファミリーには OCT1-3 (SLC22A1-3) の三種類が属することが明らかにされた。このうち、ヒト腎臓では OCT2 がカチオン性薬物の排泄に主要な役割を果たしている。一方、刷子縁膜に局在する  $H^+$ /有機カチオン逆輸送体の分子実体は長らく不明であった。森山らのグループは、バクテリアにおいてカチオン性薬物の排出に関与する multidrug and toxin extrusion (MATE) ファミリーに着目し、ゲノム情報をもとに哺乳類のオルソログを探索した。その結果、ヒトおよびマウスから MATE1 (SLC47A1) を単離し、腎臓における  $H^+$ /有機カチオン逆輸送体の実体であることを2005年に報告した<sup>5)</sup>。その後、MATE1 のアイソフォームとしてヒト腎臓特異的に発現する MATE2-K が単離され<sup>6)</sup>、ヒトではこの二種類が機能しているものと考えられる。腎臓における有機カチオントランスポーター (OCT2, MATEs) の構造や機能特性などに

ついては優れた総説が記されているのでそれらを参照されたい<sup>7-10)</sup>。また特に断らない限り、以下ヒトのトランスポーター (hMATE1/hMATE2-K, hOCT2) に関する報告について記述する。

## 3. 尿細管分泌過程における薬物相互作用

尿細管分泌過程における薬物相互作用では、血管側から細胞内への側底膜を介した取り込み過程と、細胞内から管腔側への刷子縁膜を介した排出過程において薬物トランスポーターが関与しうる。薬物相互作用が生じるか否かは、阻害薬の薬物トランスポーターに対する親和性 (阻害定数) とその非結合型血中、細胞内、管腔中濃度との関係によって規定される。カチオン性薬物の場合、管腔側の MATE1 と MATE2-K は一部の例外を除いて類似した基質認識性と親和性を示す<sup>11,12)</sup>。一方、MATE1/MATE2-K (両者を区別しない場合以下 MATEs と記す) と OCT2 を比較した場合、多くの化合物は OCT2 に対して高い親和性を示すが、ヒスタミン  $H_2$  受容体拮抗薬の cimetidine や famotidine は MATEs に対してより高い親和性を示す<sup>12)</sup>。培養腎上皮細胞 MDCK に OCT2 と MATE1 を共発現させたダブルトランスフェクタント<sup>13)</sup>を用いて metformin の経細胞輸送におよぼす種々濃度の cimetidine の影響について検討した結果、臨床濃度に対応する  $1 \mu M$  の cimetidine 共存により metformin の経細胞輸送が阻害され、細胞内蓄積量が増加したことから、MATE1 が cimetidine によって阻害されていると考えられた (図)<sup>12)</sup>。また、ヒト腎スライスや MATE1 安定発現 HEK293 細胞を用いた検討から、cimetidine と fexofenadine の薬物相互作用も cimetidine による MATE1 の阻害に起因するという同様の結論が報告されている<sup>14)</sup>。これまで臨床上報告されて

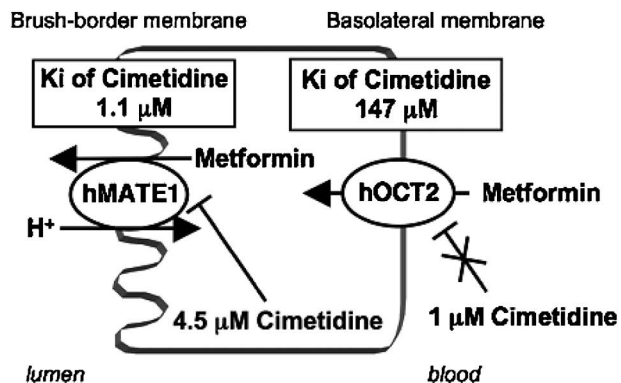


図 尿細管分泌過程における cimetidine と metformin の薬物相互作用 (文献12より引用)

OCT2/MATE1 共発現 MDCK 細胞を  $1 \mu M$  cimetidine で60分間処理した後の細胞内 cimetidine 濃度は  $4.5 \mu M$  と算出された。Ki 値から判断して、cimetidine は OCT2 には影響せず MATE1 のみを阻害しうる。

いる尿細管分泌過程におけるカチオン性薬物の相互作用は、ほとんどが cimetidine によるものであり<sup>1-3,15-19)</sup>、cimetidine の OCT2 と MATEs に対する親和性から判断すると、これらは管腔側の MATEs の阻害に起因するものと考えられる。

Cimetidine 以外のカチオン性薬物が関与する腎排泄過程における薬物相互作用として、抗不整脈薬 pilsicainide とヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 cetirizine の併用によって、健常人における両薬物の腎クリアランスが約40%低下することが報告されている<sup>20)</sup>。発現系を用いた *in vitro* での検討から、尿細管分泌過程における multidrug resistance protein 1 (MDR1, ABCB2) や OCT2 を介する輸送過程における相互作用であると示唆されているが、両薬物が MDR1 や OCT2 の基質であるかは明らかにされていない。また、阻害定数は明らかにされていないものの、OCT2 を介した輸送に対する両薬物の阻害効果は比較的弱いことから、pilsicainide と cetirizine の薬物相互作用において OCT2 は関与していないと考えられる。一方、健常人において pilsicainide と cimetidine を併用したところ、pilsicainide の腎クリアランスが28%低下することが報告されており<sup>17)</sup>、pilsicainide との相互作用に MATEs が関わっている可能性も考えられる。

最近、MATEs に特異的な阻害薬として pyrimethamine が見いだされた<sup>21)</sup>。OCT2 や MATEs の安定発現 HEK293 細胞を用いて pyrimethamine による阻害効果を検討したところ、MATE1, MATE2-K に対する阻害定数 (K<sub>i</sub> 値) がそれぞれ77 nM, 46 nM であるのに対し、OCT2 では10 μM であり、pyrimethamine が MATEs の選択的かつ強力な阻害薬であることが示された<sup>21)</sup>。Pyrimethamine は sulfadoxine との合剤で抗マラリア薬として日本でも用いられており、その臨床用量で MATEs を阻害するのに十分な血中濃度に到達する。しかし、これまで pyrimethamine による薬物相互作用は報告されておらず、今後の注意深い観察が望まれる。また、マウスを用いた個体レベルでの検討においても pyrimethamine 投与による MATE1 機能の抑制が観察されており<sup>21,22)</sup>、実験動物を用いた MATE1 の寄与率の評価などに pyrimethamine は有用であると考えられる。

#### 4. 有機カチオントランスポーターを介した相互作用による生理学・毒性的変化

腎機能を反映する臨床検査値として、血清 creatinine 濃度が汎用されている。血清 creatinine は糸球体濾過速度を反映するものと見なされているが、実際には尿細管分泌も受けるため、必ずしも腎機能を正確に反映するとは言えない。Creatinine の尿細管分泌に OCT2 と MATEs の関与することが明らかにされており<sup>23,24)</sup>、これらの阻害によっ

て血清 creatinine 濃度の変動が生じることが予想される。実際、キノロン系抗菌薬 DX-619<sup>25)</sup> やトロンビン阻害薬 AZD0837<sup>26)</sup> などの開発過程において血清 creatinine の上昇が報告されている。これらの報告では、腎障害発現により血清 creatinine 濃度が上昇したのではなく、OCT2 や MATEs による creatinine 輸送の阻害に起因するものと考えられている。また、前述の pyrimethamine の投与によって、inulin クリアランスに影響することなく creatinine クリアランスが低下することが報告されており<sup>27)</sup>、同様に MATEs の阻害に起因するものと考えられる。これらの知見より、新薬開発段階において血清 creatinine 濃度の上昇が認められた場合、OCT2 や MATEs に対する阻害定数と臨床血中濃度について検討し、これらとの相互作用の可能性を考慮した上で、腎毒性によるものか否か判断すべきである。

白金系抗がん薬 cisplatin は固形がんに対して臨床上よく用いられているが、使用にあたりその腎毒性が用量規制因子となる。Cisplatin の腎臓への取り込みには OCT2 が関与することが明らかにされており<sup>10)</sup>、その腎移行を制御することで腎毒性を軽減できる可能性が考えられる。OCT2 発現系やラットを用いた検討から、臨床用量投与後の血中濃度に対応する濃度の imatinib によって OCT2 を介した cisplatin の取り込みが低下し、腎毒性の発現を抑制できることが示されている<sup>24)</sup>。また、ノックアウトマウスや cimetidine を阻害薬として用いたマウスでの検討から、OCT2 機能を抑制することによって cisplatin の聴覚毒性を防御しうることが報告されている<sup>28)</sup>。従って、臨床血中濃度で OCT2 を阻害しうる化合物を併用することによって、cisplatin の毒性を抑制し、より安全な化学療法の実行につながることを期待される。一方、ノックアウトマウスや pyrimethamine を用いた検討から、マウスでは MATE1 が cisplatin の尿細管分泌に働き、その毒性軽減に重要な働きをしていることが示されているが<sup>22)</sup>、現状ではヒトにおいて MATEs の寄与は明確ではない。

#### 5. おわりに

以上、腎臓の有機カチオントランスポーター MATEs/OCT2 が関与する薬物相互作用について概説した。臨床上よく認められる相互作用は代謝酵素を介するものに比べて少なく、重篤な影響を及ぼすことは稀であると考えられるが、新薬の開発段階で血清 creatinine 値に影響を及ぼすことから、MATEs/OCT2 に対する阻害効果の検討は重要であると考えられる。今年になって発表された International Transporter Consortium による白書においても<sup>29)</sup>、有機カチオントランスポーターを介した薬物相互作用が取り上げられているが、まだまだ情報が少ないのが現状である。新薬開発段階において OCT2 の基質/阻害薬と

なりうるかの decision tree が示されているが、OCT2 の阻害薬として cimetidine が記載されていたり、発見が比較的新しい MATEs に関してはほとんど記載されていないなど、今後の改訂が望まれる。そのためにも適切な臨床試験の実施など、MATEs/OCT2 を介した尿細管分泌過程における薬物相互作用についての情報収集を進めることが必要であろう。

#### 参考文献

- Somogyi, A., McLean, A. and Heinzow, B.: Cimetidine-procainamide pharmacokinetic interaction in man: evidence of competition for tubular secretion of basic drugs. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **25**: 339-345 (1983).
- Somogyi, A., Stockley, C., Keal, J., Rolan, P. and Bochner, F.: Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **23**: 545-551 (1987).
- Somogyi, A. A., Bochner, F. and Sallustio, B. C.: Stereoselective inhibition of pindolol renal clearance by cimetidine in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **51**: 379-387 (1992).
- Gründemann, D., Gorboulev, V., Gambaryan, S., Veyhl, M. and Koepsell, H.: Drug excretion mediated by a new prototype of polyspecific transporter. *Nature*, **372**: 549-552 (1994).
- Otsuka, M., Matsumoto, T., Morimoto, R., Arioka, S., Omote, H. and Moriyama, Y.: A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**: 17923-17928 (2005).
- Masuda, S., Terada, T., Yonezawa, A., Tanihara, Y., Kishimoto, K., Katsura, T., Ogawa, O. and Inui, K.: Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H<sup>+</sup>/organic cation antiporter, kidney-specific multidrug and toxin extrusion 2. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17**: 2127-2135 (2006).
- Inui, K., Masuda, S. and Saito, H.: Cellular and molecular aspects of drug transport in the kidney. *Kidney Int.*, **58**: 944-958 (2000).
- Wright, S. H.: Role of organic cation transporters in the renal handling of therapeutic agents and xenobiotics. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **204**: 309-319 (2005).
- Koepsell, H., Lips, K. and Volk, C.: Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharm. Res.*, **24**: 1227-1251 (2007).
- Terada, T. and Inui, K.: Physiological and pharmacokinetic role of H<sup>+</sup>/organic cation antiporters (MATE/SLC47A). *Biochem. Pharmacol.*, **75**: 1689-1696 (2008).
- Tanihara, Y., Masuda, S., Sato, T., Katsura, T., Ogawa, O. and Inui, K.: Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H<sup>+</sup>-organic cation antiporters. *Biochem. Pharmacol.*, **74**: 359-371 (2007).
- Tsuda, M., Terada, T., Ueba, M., Sato, T., Masuda, S., Katsura, T. and Inui, K.: Involvement of human multidrug and toxin extrusion 1 in the drug interaction between cimetidine and metformin in renal epithelial cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **329**: 185-191 (2009).
- Sato, T., Masuda, S., Yonezawa, A., Tanihara, Y., Katsura, T. and Inui, K.: Transcellular transport of organic cations in double-transfected MDCK cells expressing human organic cation transporters hOCT1/hMATE1 and hOCT2/hMATE1. *Biochem. Pharmacol.*, **76**: 894-903 (2008).
- Matsushima, S., Maeda, K., Inoue, K., Ohta, K., Yuasa, H., Kondo, T., Nakayama, H., Horita, S., Kusuhara, H. and Sugiyama, Y.: The inhibition of human multidrug and toxin extrusion 1 is involved in the drug-drug interaction caused by cimetidine. *Drug Metab. Dispos.*, **37**: 555-559 (2009).
- van Crugten, J., Bochner, F., Keal, J. and Somogyi, A.: Selectivity of the cimetidine-induced alterations in the renal handling of organic substrates in humans. Studies with anionic, cationic and zwitterionic drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **236**: 481-487 (1986).
- Muirhead, M. R., Somogyi, A. A., Rolan, P. E. and Bochner, F.: Effect of cimetidine on renal and hepatic drug elimination: studies with triamterene. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **40**: 400-407 (1986).
- Shiga, T., Hashiguchi, M., Urae, A., Kasanuki, H. and Rikihisa, T.: Effect of cimetidine and probenecid on pilsicainide renal clearance in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **67**: 222-228 (2000).
- Abel, S., Nichols, D. J., Brearley, C. J. and Eve, M. D.: Effect of cimetidine and ranitidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of dofetilide. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **49**: 64-71 (2000).
- Feng, B., Obach, R. S., Burstein, A. H., Clark, D. J., de Moraes, S. M. and Faessel, H. M.: Effect of human renal cationic transporter inhibition on the pharmacokinetics of varenicline, a new therapy for smoking cessation: an in vitro in vivo study. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **83**: 567-576 (2008).
- Tsuruoka, S., Ioka, T., Wakaumi, M., Sakamoto, K., Oookami, H. and Fujimura, A.: Severe arrhythmia as a result of the interaction of cetirizine and pilsicainide in a patient with renal insufficiency: First case presentation showing competition for excretion via renal multidrug resistance protein 1 and organic cation transporter 2. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **79**: 389-396 (2006).
- Ito, S., Kusuhara, H., Kuroiwa, Y., Wu, C., Moriyama, Y., Inoue, K., Kondo, T., Yuasa, H., Nakayama, H., Horita, S. and Sugiyama, Y.: Potent and specific inhibition of mMate1-mediated efflux of type I organic cations in the liver and kid-

- ney by pyrimethamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **333**: 341–350 (2010).
- 22) Nakamura, T., Yonezawa, A., Hashimoto, S., Katsura, T. and Inui, K.: Disruption of multidrug and toxin extrusion MATE1 potentiates cisplatin-induced nephrotoxicity. *Biochem. Pharmacol.*, **80**: 1762–1767 (2010).
- 23) Urakami, Y., Kimura, N., Okuda, M. and Inui, K.: Creatinine transport by basolateral organic cation transporter hOCT2 in the human kidney. *Pharm. Res.*, **21**: 976–981 (2004).
- 24) Tanihara, Y., Masuda, S., Katsura, T. and Inui, K.: Protective effect of concomitant administration of imatinib on cisplatin-induced nephrotoxicity focusing on renal organic cation transporter OCT2. *Biochem. Pharmacol.*, **78**: 1263–1271 (2009).
- 25) Okuda, M., Kimura, N. and Inui, K.: Interactions of fluoroquinolone antibacterials, DX-619 and levofloxacin, with creatinine transport by renal organic cation transporter hOCT2. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **21**: 432–436 (2006).
- 26) Schützer, K.-M., Svensson, M. K., Zetterstrand, S., Eriksson, U. G. and Wähländer, K.: Reversible elevations of serum creatinine levels but no effect on glomerular filtration during treatment with the direct thrombin inhibitor AZD0837. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **66**: 903–910 (2010).
- 27) Opravil, M., Keusch, G. and Lüthy, R.: Pyrimethamine inhibits renal secretion of creatinine. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37**: 1056–1060 (1993).
- 28) Ciarimboli, G., Deuster, D., Knief, A., Sperling, M., Holtkamp, M., Edemir, B., Pavenstädt, H., Lanvers-Kaminsky, C., am Zehnhoff-Dinnesen, A., Schinkel, A. H., Koepsell, H., Jürgens, H. and Schlatter, E.: Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions. *Am. J. Pathol.*, **176**: 1169–1180 (2010).
- 29) International Transporter Consortium, Giacomini, K. M., Huang, S.-M., Tweedie, D. J., Benet, L. Z., Brouwer, K. L. R., Chu, X., Dahlin, A., Evers, R., Fischer, V., Hillgren, K. M., Hoffmaster, K. A., Ishikawa, T., Keppler, D., Kim, R. B., Lee, C. A., Niemi, M., Polli, J. W., Sugiyama, Y., Swaan, P. W., Ware, J. A., Wright, S. H., Yee, S. W., Zamek-Gliszczyński, M. J. and Zhang, L.: Membrane transporters in drug development. *Nature Rev. Drug Discov.*, **9**: 215–236 (2010).