

胎児・新生児期の薬物代謝酵素の 変動と小児薬物治療に関する研究

千葉大学医学部附属病院薬剤部

北田 光一

胎児期の薬物代謝酵素 (CYP3A7)
新生児期における薬物代謝酵素の変動 (CYP3A)
小児期薬物治療の適正化

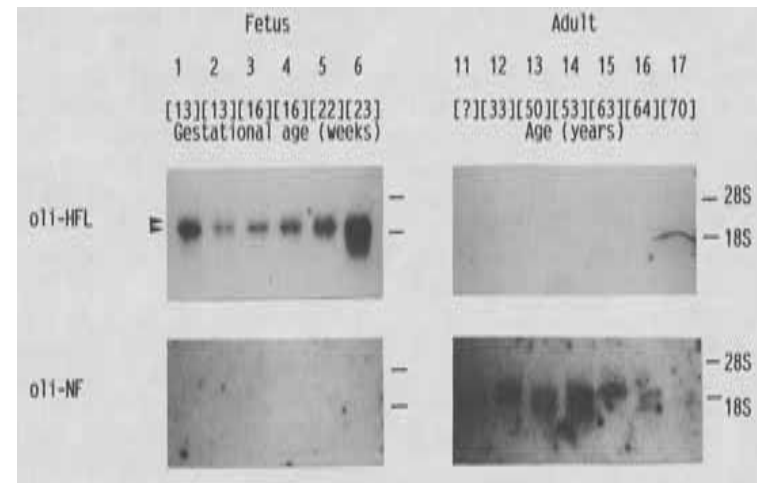
胎児期の薬物代謝

- 薬物は代謝過程で毒性代謝物を生成する場合がある
- 薬物による胎児毒性や催奇形成物質に対する感受性に種差が存在する
- 薬物は比較的容易に胎盤を通過し胎児に移行する
- 実験動物と異なり、ヒト胎児では妊娠初期から薬物代謝酵素活性を認める
- 動物実験で予測できない胎児毒性が存在する

胎児期の薬物代謝酵素

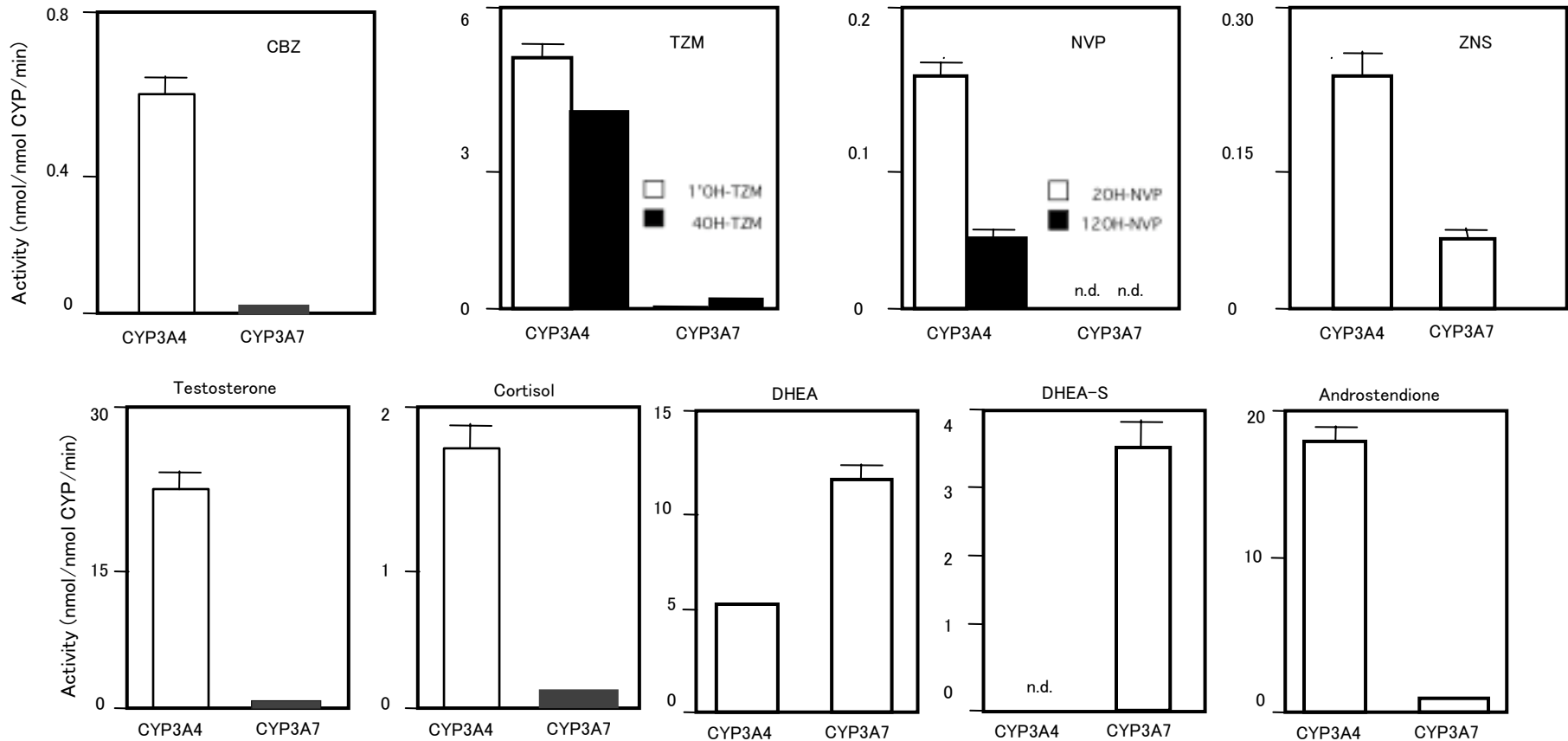
Sample	Total P450+P420	P450HFLa	P450HFLa x 100/ P450+P420
1	0.16	0.08	50
2	0.11	0.04	36
3	0.09	0.04	44

- 再構成系において、特徴的な薬物代謝酵素活性は見いだせなかったが、多くの薬物を基質とした。
- テストステロン6 β -水酸化能、DHEA-3S 16 α -水酸化能を示した。



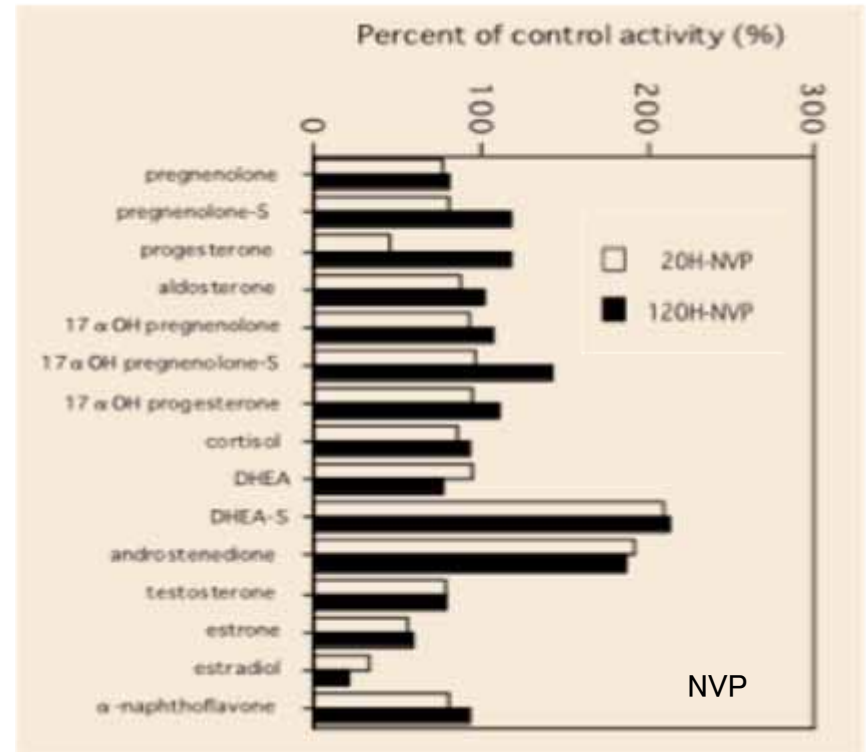
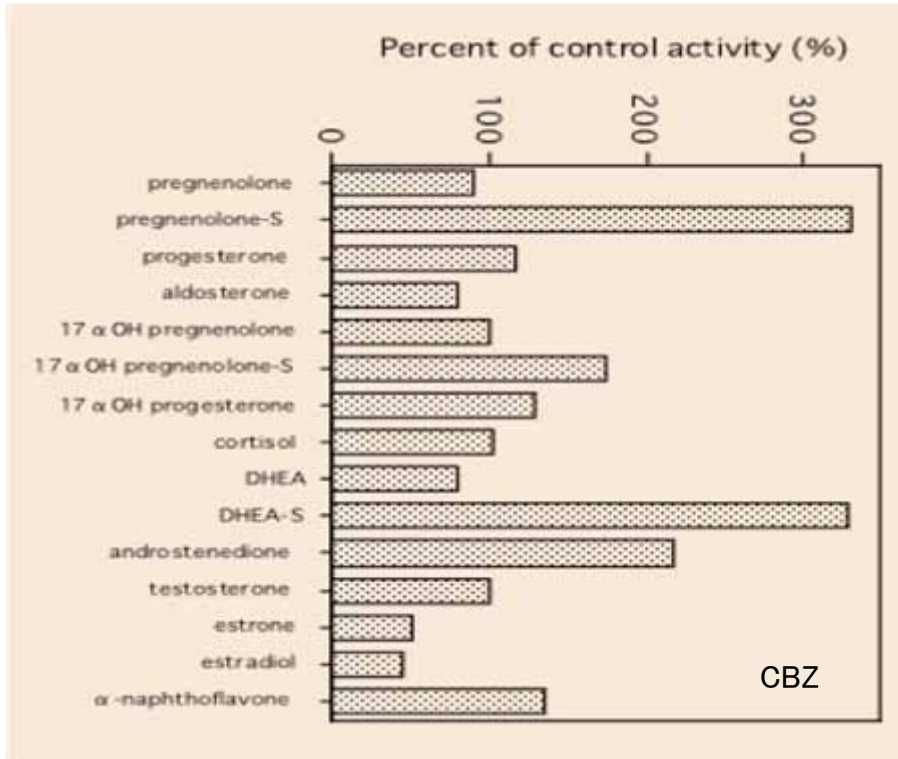
- P450HFLa (CYP3A7) は、ヒト胎児肝の主要なCYP分子種
- P450HFLa はCYP3A4と塩基配列で94%、一次構造で88%の相同性
- P450HFLa は成人肝ではほとんど発現していない分子種

CYP3A7とCYP3A4の酵素活性の比較



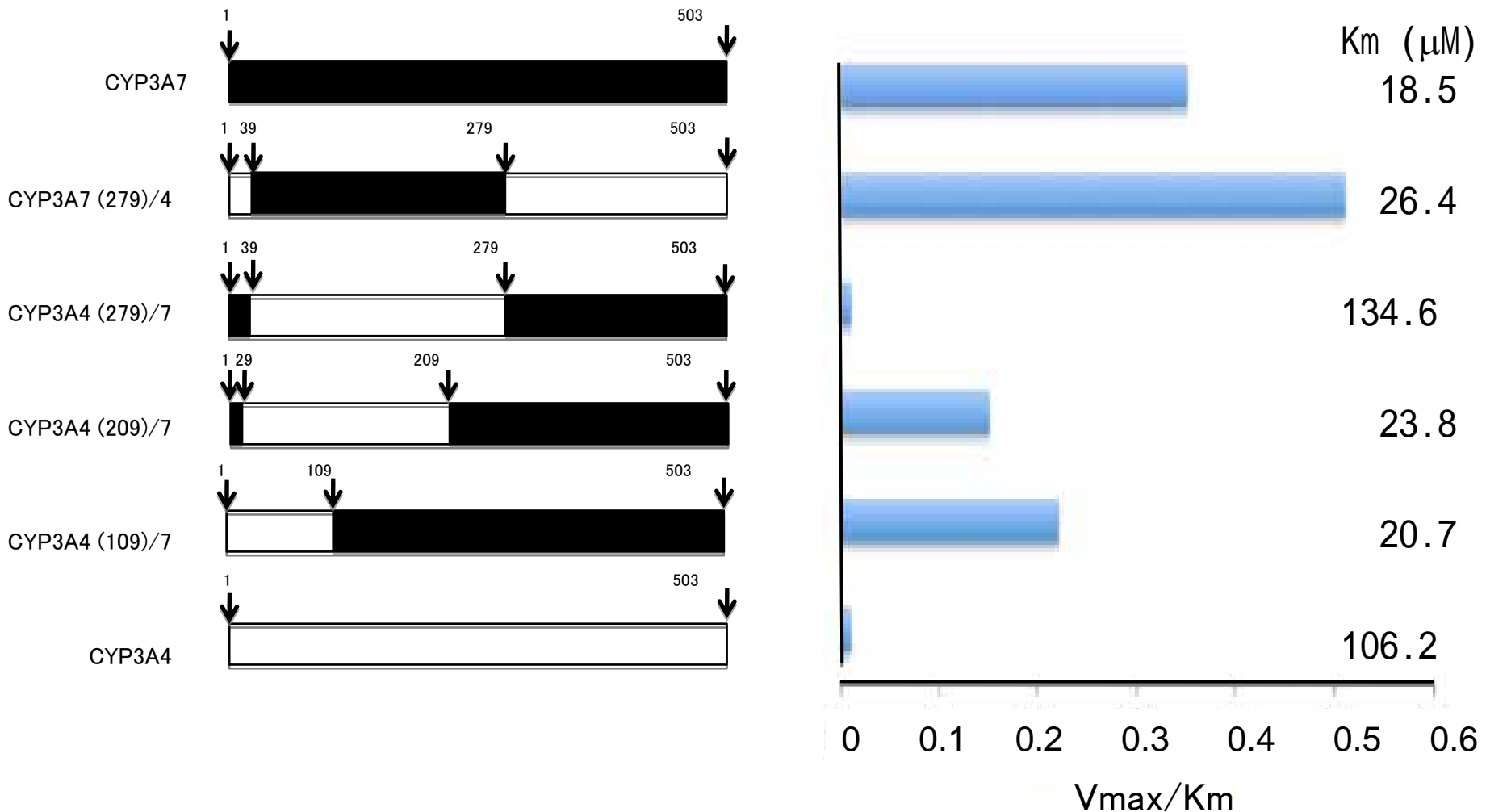
- ・CYP3A7の薬物代謝酵素活性は、ほとんどの場合 CYP3A4の1/30以下であった
- ・CYP3A7のテストステロン、コルチゾール、アンドロステンジオン6 β -水酸化能は、CYP3A4の1/25以下であったが、DHEA、DHEA-S16 α -水酸化能はCYP3A7で高く、特にDHEA-S16 α -水酸化はCYP3A7に極めて特異的であった

ステロイド類のCYP3A7活性に及ぼす影響



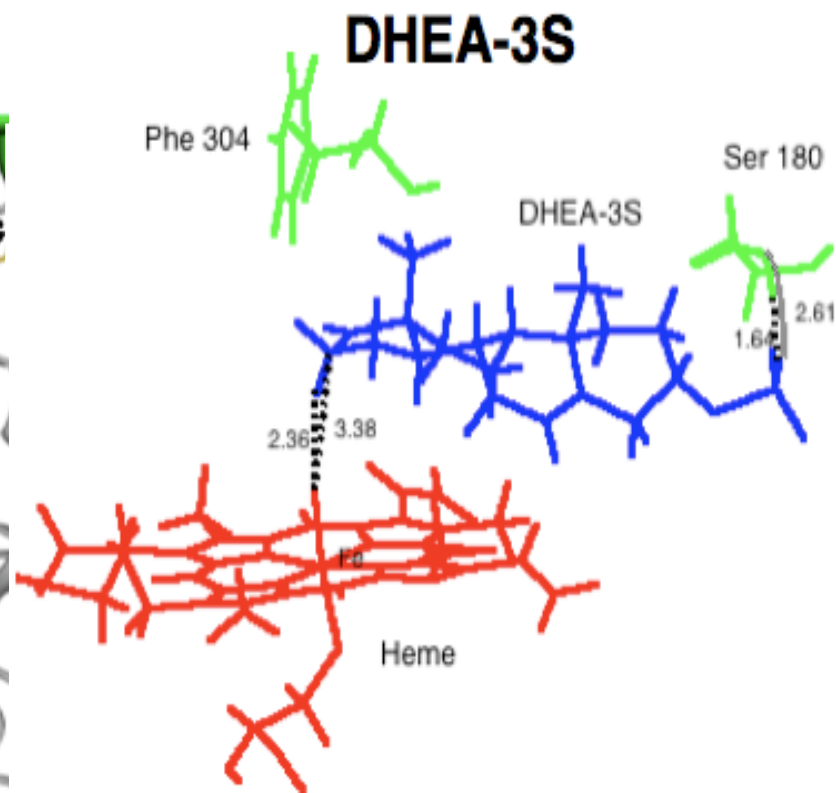
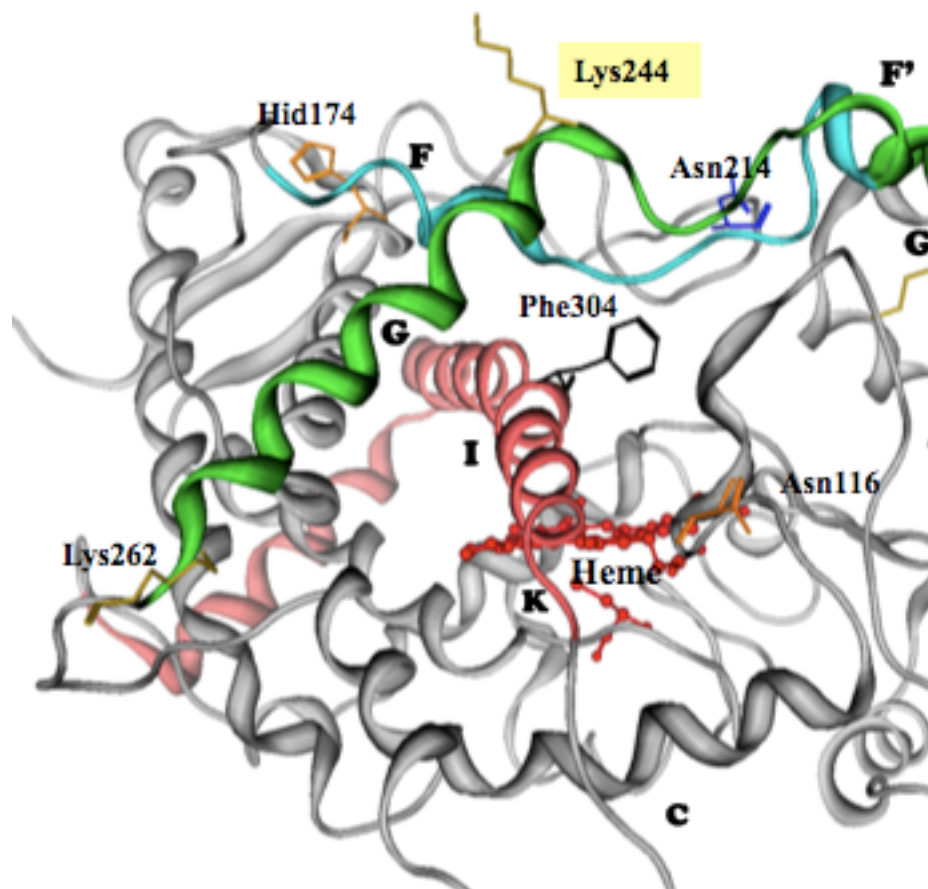
・DHEA-Sは発現CYP3A7によるCBZ 10,11-エポキシ化およびNVP 2位、12位水酸化を活性化した

CYP3Aキメラ酵素によるDHEA-S 16 α -水酸化



Leu210からGlu279の領域がCYP3A7によるDHEA-S 16 α -水酸化に
関与する重要な領域と考えられた

コンピュータモデリングによるCYP3A7の構造



・全体としてCYP3A4のX線結晶構造と類似し、活性部位の大きさもほぼ同様にF, GヘリックスはCYP3A4と同様に短い

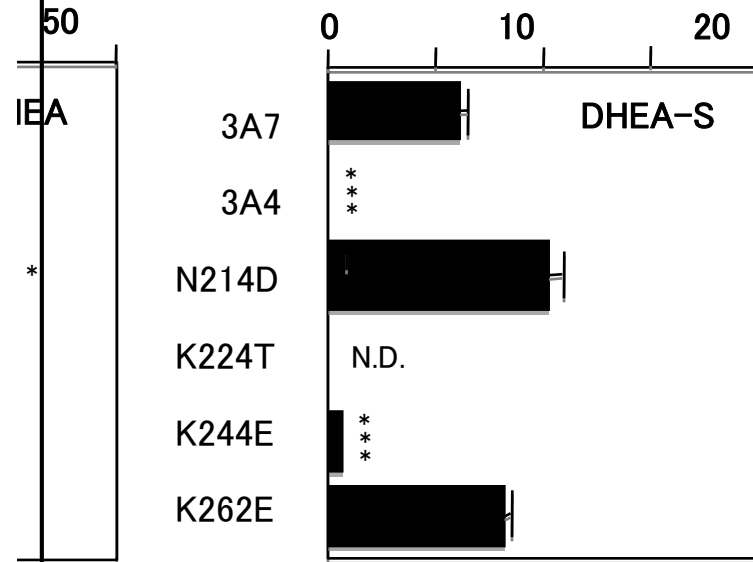
・CYP3A7の活性部位内において180位のSerの水酸基を介して水素結合し、304位のPheのベンゼン環と弱い疎水相互作用を形成することで安定に保持

CYP3A7部位指向変異による活性変化

CYP3A7s	Residue	Residue	Residue	Distance (Å)	
WT	K224	N _c	D217	O _c -1	2.748
	K224	H _c -1	D217	O _c -1	1.754
	K224	N _c	D217	O*	2.711
	K224	H _c -2	D217	O*	2.300
	K224	N _c	V220	O*	3.274
	K224	H _c -3	V220	O*	2.278
	K244	N _c	R243	N _c -1	8.288
	K244	N _c	R243	N _c -2	7.295
	K244	N _c	S247	O _c	4.599
	K262	N _c	None		
K224T	T224	O _c	V220	O*	2.723
	T224	H _c	V220	O*	1.784
	T224	O _c	D217	O _c -1	7.199
	T224	O _c	D217	O _c -2	8.602
K244E	E244	O _c -2	R243	N _c -1	2.823
	E244	O _c -2	R243	H _c -1-2	1.909
	E244	O _c -2	R243	N _c -2	2.766
	E244	O _c -2	R243	H _c -2-2	1.825
	E244	O _c -2	S247	O _c	3.376
	E244	O _c -2	S247	H _c	2.904
K262E	None				

* Carbonyl oxygen atom of main chain.

relation (nmol/nmol CYP/min)



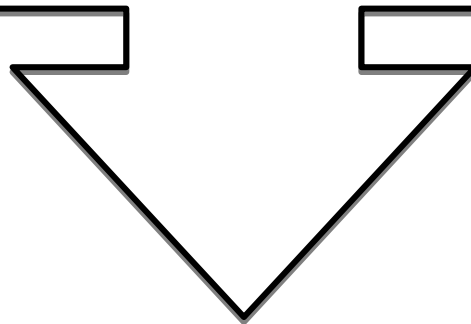
<0.05, ***,p<0.005, N.D.:not detectable

- ・K224T変異酵素およびK244E変異酵素の活性は、野生型CYP3A7と比較し、有意に減少した。
- ・TS、NVP、TZM水酸化活性も同様に減少した。

- ・224位のLysからThrへの置換、244位のLysからGluへの置換により3次元構造が変化する可能性が示唆された。

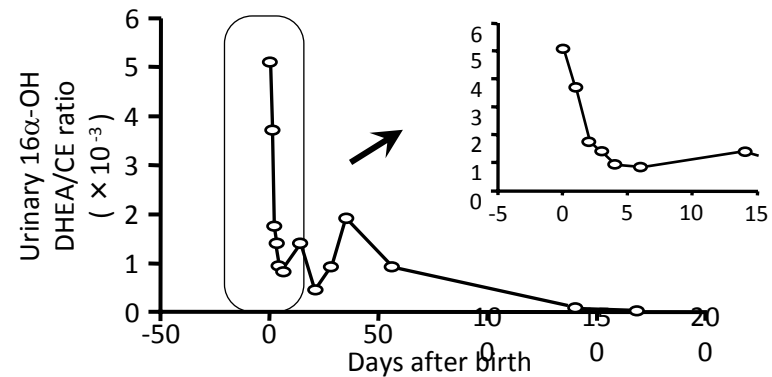
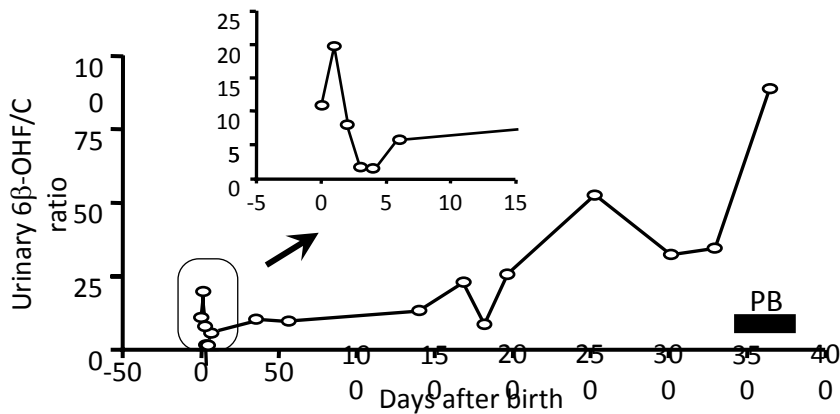
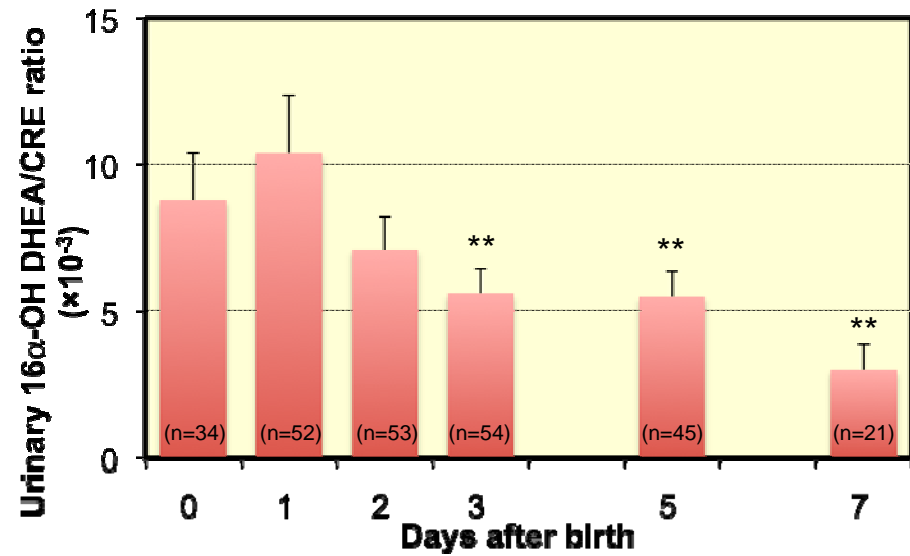
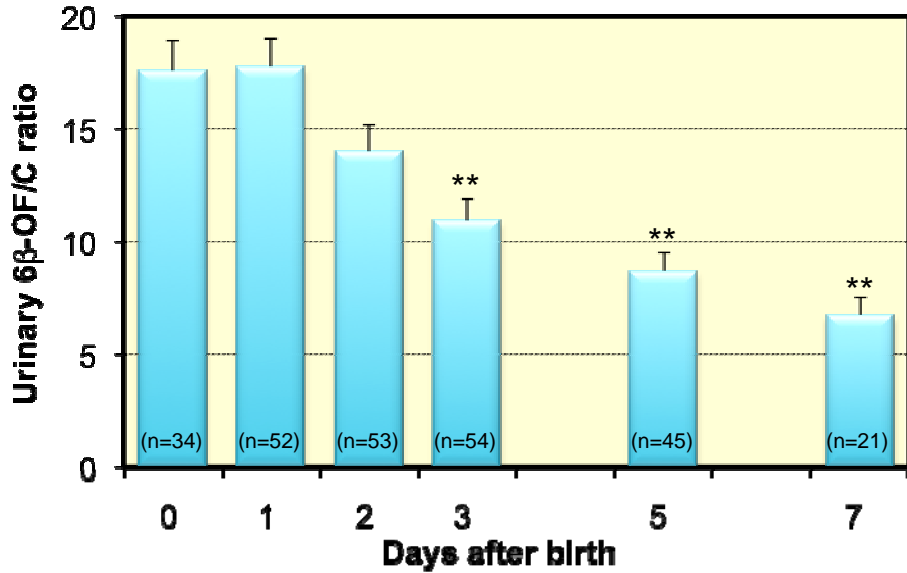
新生児期における薬物代謝酵素の変動

- ・出生後、DHEA-S分泌の場である副腎胎児層は徐々に退縮する
- ・CYP3A7は胎児期の主要なCYP3A酵素分子種であるが、成人ではほとんど発現していない
- ・出生後にCYP3A7からCYP3A4への変換が起っている(医薬品代謝能の変化)



尿中ステロイド代謝物の出生後の変動

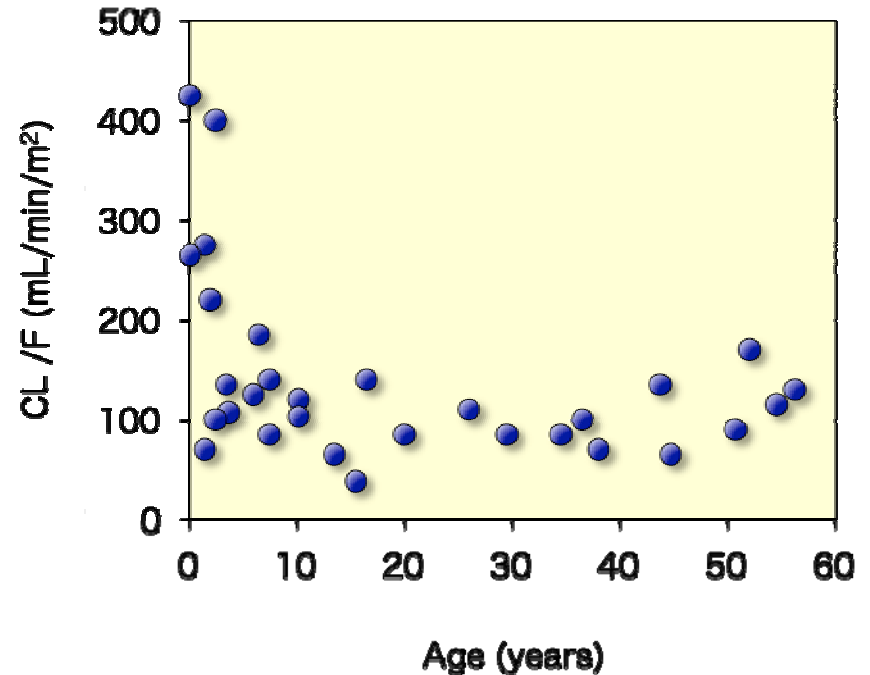
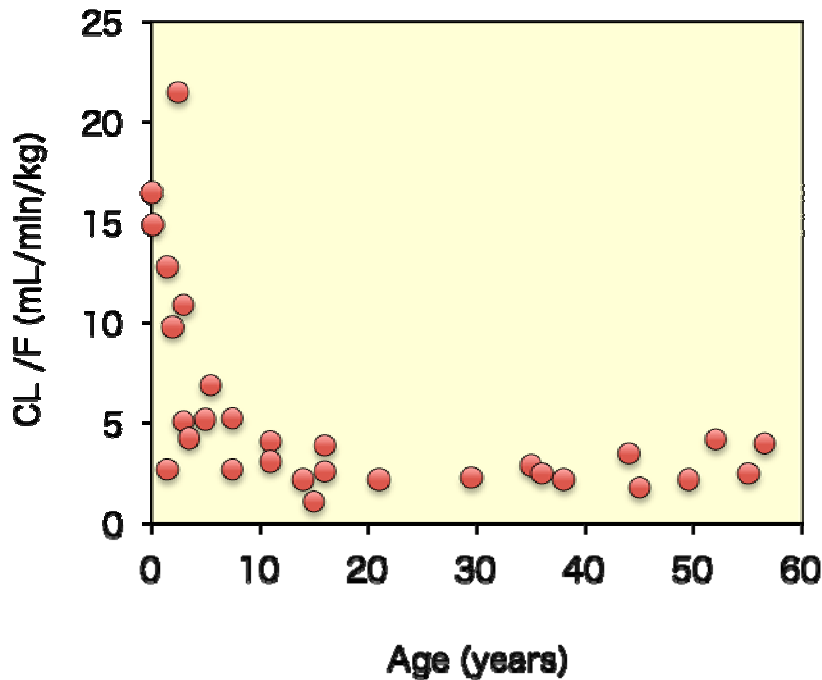
尿中ステロイド代謝物の経日変化



尿中6β-OH/C比、16α-水酸化-DHEA/CRE比は出生後早期に低下し、7日目までの低下率は同様であった。

小児期薬物治療の適正化

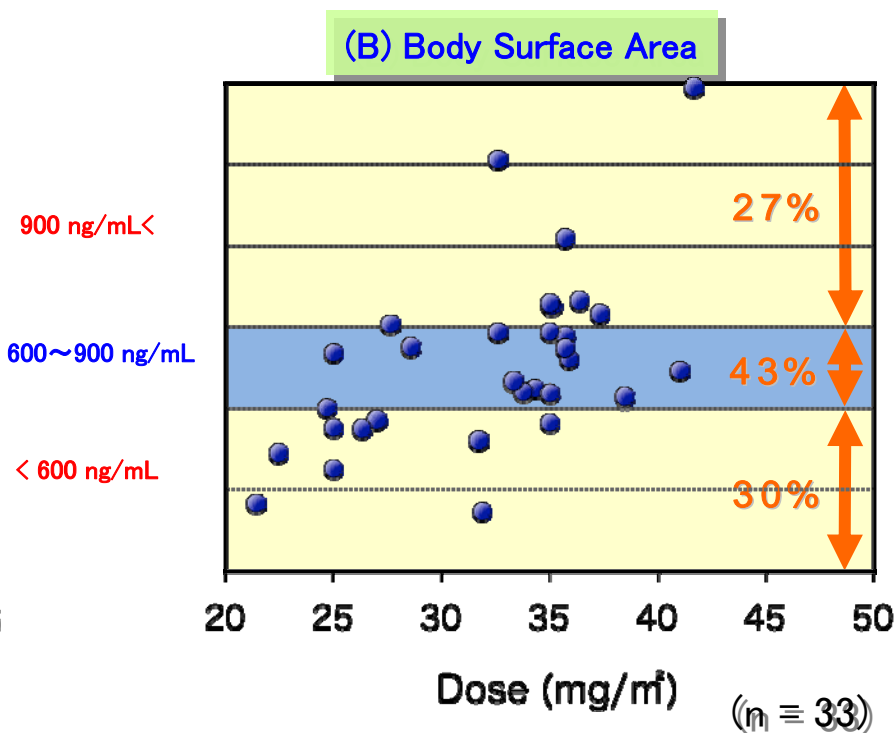
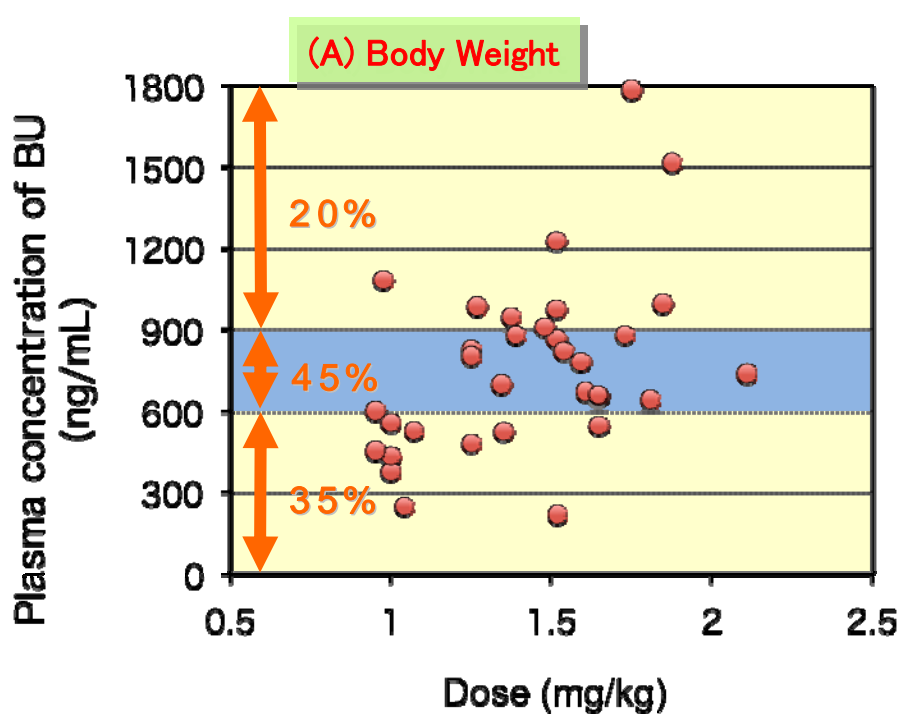
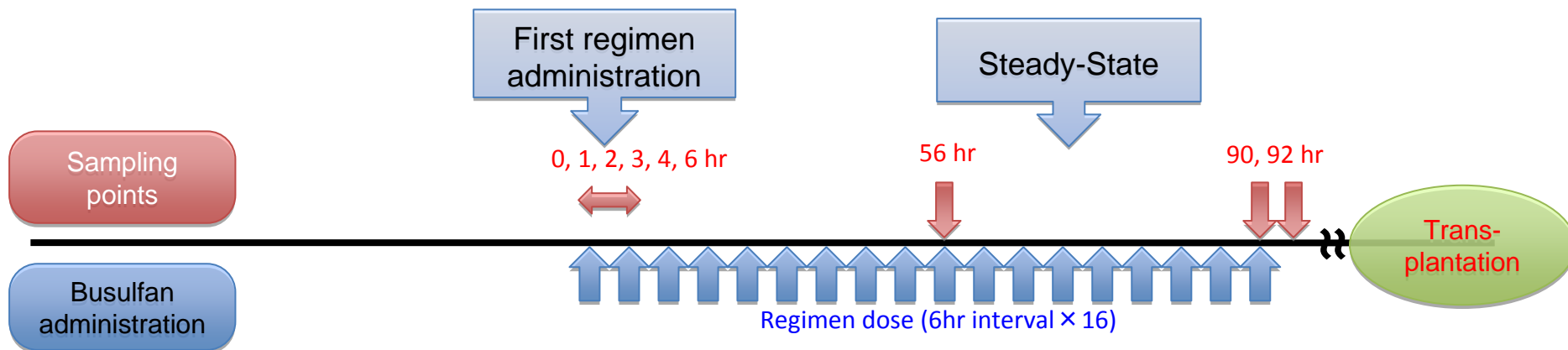
ブスルファンのクリアランスと年齢の関係



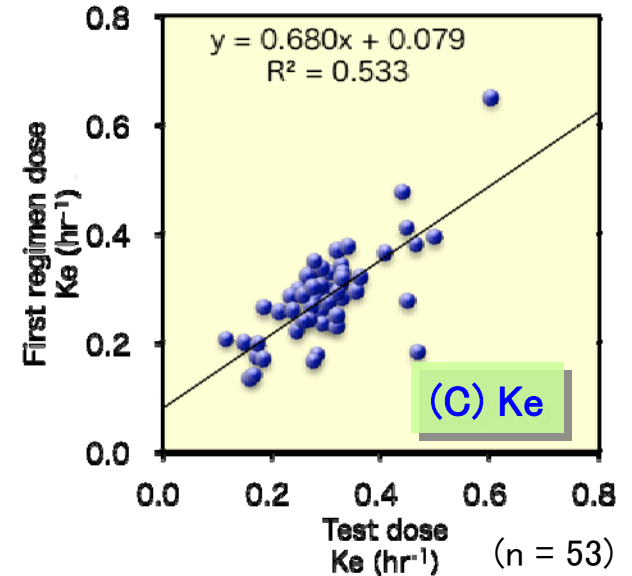
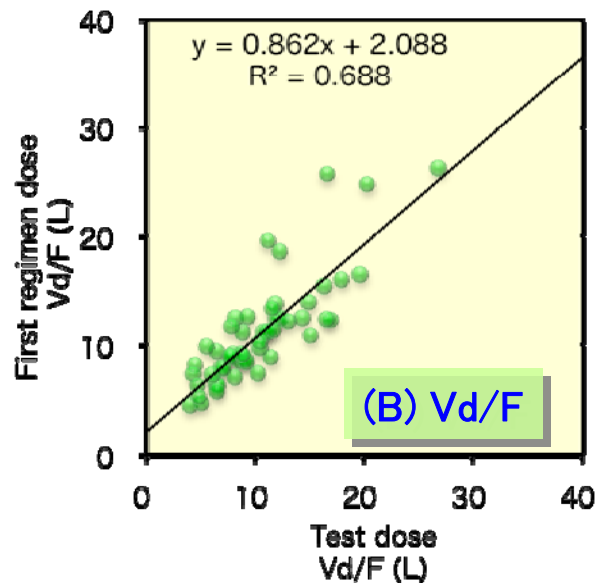
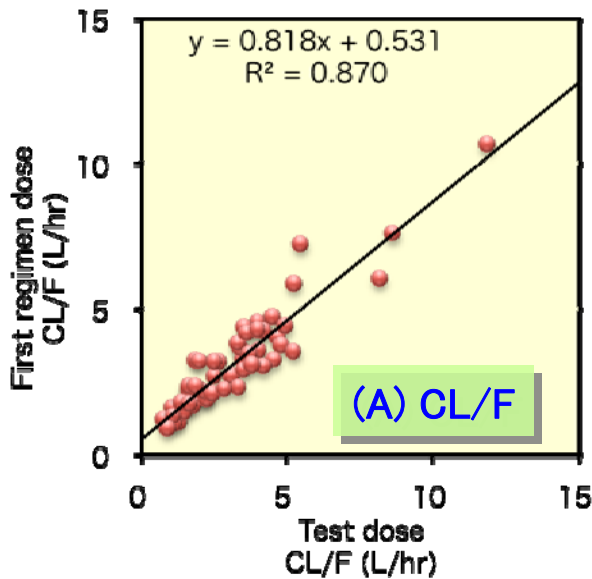
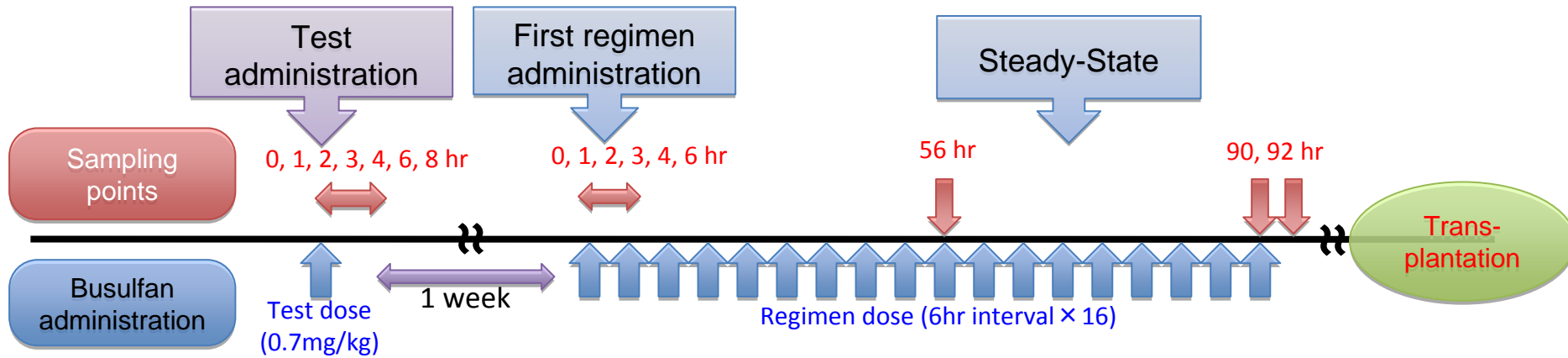
Slattery JT et al. *Bone Marrow Transplant* 16: 31-42 (1995)

造血幹細胞移植の前処置においてブスルファンは広く用いられているが、小児(特に低年齢層)における経口ブスルファンの見かけのクリアランスは、成人患者と比べて大きく、非常に大きな個体差が存在する

ブスルファン投与量と予測定常状態平均血中濃度



試験投与と本投与時の薬物動態パラメータ値の比較



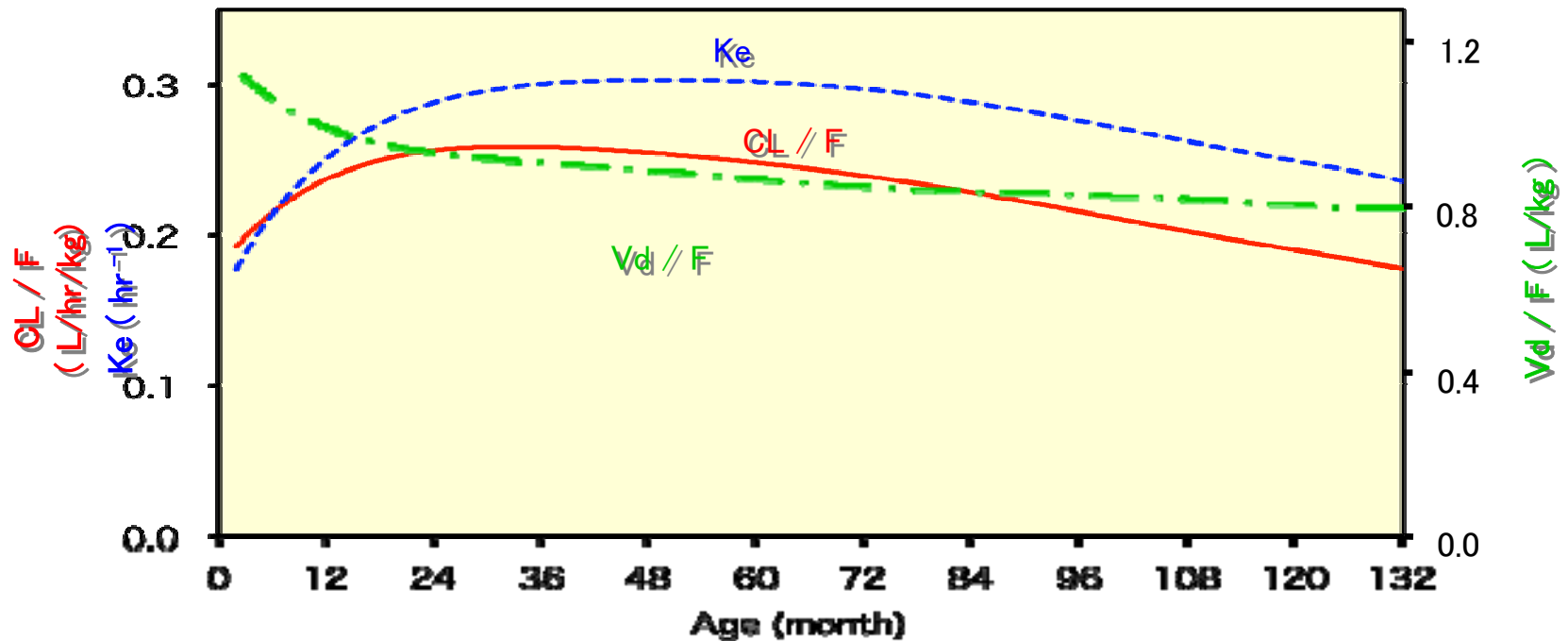
1週間前の試験投与により、プロトコールに従った投与開始から平均血中濃度を目標濃度とするための至適投与量の設定が可能となった。

小児患者における経ロブスルファンの母集団 薬物動態パラメータと成長に伴う変化

$$CL/F = 3.25 \cdot (AGE/18)^{0.376} \cdot (AST/29)^{-0.161} \cdot 0.787^{DIS}$$

$$Vd/F = 9.07 \cdot (1 + 0.0736 \cdot (WT - 10))$$

$$Ka = 1.26 \cdot (DOSE/1.0)^{-1.15} \cdot 2.49^{FORM}$$



謝 辞

本研究の遂行にあたり、以下の方々より、ご指導・お力添え
多大なご協力を頂きました。ここに記して深謝致します。

恩師

鎌滝哲也先生

故 板橋光司郎先生

故 北川晴雄先生

故 金久保好男先生

加藤隆一先生

研究協力者

小森雅之先生

大森栄先生

石井伊都子先生

有吉範高先生

中村裕義先生

畑昌之先生

佐藤武幸先生

西尾香奈子修士

鳥本奈緒博士

加藤俊哉修士

藤木夏子修士

外山賢一修士

浅野目一樹修士

黒瀬保至修士

片山加奈子修士

今田洋司修士

岡田賢二修士

舩江良彦博士

今岡進博士

五十嵐隆博士

北海道大学薬学部薬品分析化学講座、千葉大学薬学部病院薬学研究室
千葉大学医学部附属病院薬剤部、小児科、産婦人科ならびに君津中央
病院新生児科の皆様