

# Effects of thyroid hormone on the activity of CYP3A enzyme in humans

メタデータ	言語: en 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2010-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高橋, 典男 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1954">http://hdl.handle.net/10271/1954</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 5 7 8 号	学位授与年月日	平成 22 年 3 月 15 日
氏 名	高 橋 典 男		
論文題目	Effects of thyroid hormone on the activity of CYP3A enzyme in humans (甲状腺ホルモンがヒトの CYP3A 酵素活性に及ぼす影響について)		

博士(医学) 高橋 典 男

## 論文題目

Effects of thyroid hormone on the activity of CYP3A enzyme in humans

(甲状腺ホルモンがヒトの CYP3A 酵素活性に及ぼす影響について)

## 論文の内容の要旨

[はじめに]

チトクローム P450 (CYP) 3A はヒト薬物代謝酵素の中で最も発現量が多く、現在臨床応用されている薬物のうち 45 ~ 60 %が CYP3A を介して代謝されている。甲状腺ホルモンは全身のほとんど全ての細胞に作用して代謝を亢進させるが、*in vitro* でヒトの肝細胞に添加すると CYP3A4 が遺伝子および蛋白レベルで減少することが報告されている。甲状腺ホルモンの CYP3A 活性へ及ぼす影響をヒトで評価することは重要であるが、これまで臨床試験などで検討されたことはない。

ヒトの CYP3A 活性は個体間で大きく変動する。CYP3A によってミダゾラムから 1'-水酸化ミダゾラムが、また遊離コルチゾールから 6β-水酸化コルチゾールが生成することから、1'-水酸化ミダゾラム / ミダゾラム比、あるいはまた 6β-水酸化コルチゾール / 遊離コルチゾール比を用いることでヒトの CYP3A 活性を評価することが可能である。今回、甲状腺ホルモンがヒトの CYP3A 活性に及ぼす影響をこれらの指標を用いて検討した。

[患者ならびに方法]

試験は浜松医科大学倫理委員会の承認の下、文書同意が得られた健常成人 10 名(男性 10 名、29 ~ 46 歳、体重 52.5 ~ 95.0 kg)を対象にオープンラベル法で行った。臨床で用いられる T<sub>3</sub> 抑制試験に準じ、トリヨードサイロニン(T<sub>3</sub>)75 μg /日を試験第 1 日から第 14 日まで連日 14 日間経口投与し、人為的甲状腺機能亢進状態にした。

T<sub>3</sub> 投与前日と投与後第 15 日にミダゾラム 15 μg / kg を経口投与し、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、24 時間後まで経時的に計 11 回の採血および 24 時間の蓄尿を行った。血漿中ミダゾラムと 1'-水酸化ミダゾラムは液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計を用いて、また尿中 6β-水酸化コルチゾールと遊離コルチゾールは高速液体クロマトグラフィ法で測定した。CYP3A 活性はミダゾラムの薬物動態と尿中 6β-水酸化コルチゾール / 遊離コルチゾール比で評価した。

数値は最高血漿中濃度到達時間を平均値と範囲で、他のパラメーターは平均 ± 標準偏差で表現した。

[結果]

甲状腺ホルモン投与により遊離 T<sub>3</sub> (pg/ml) は 3.52 ± 0.34 から 8.13 ± 2.16 に有意に上昇した ( $P < 0.01$ )。人為的甲状腺機能亢進状態による有害事象は認められなかった。

甲状腺ホルモン投与前後のミダゾラムの最高血漿中濃度 (ng/ml) は 7.1 ± 4.2 から 6.6 ± 1.7、血漿中濃度-時間曲線下面積 (ng·hr/ml) は 20.0 ± 18.5 から 21.0 ± 12.7、最高血漿中濃度到達時間 (hr) は 1.0 (0.5 ~ 1.0) から 0.5 (0.5 ~ 1.0)、血漿中濃度半減期 (hr) は 2.2 ± 0.7 から 2.2 ± 0.9 で、いずれも有意な変化ではなかった。

1'-水酸化ミダゾラムの最高血漿中濃度 (ng/ml) は甲状腺ホルモン投与後に 2.3 ± 0.9 から 1.5 ±

0.5 ( $P < 0.05$ ) へと有意に減少したが、血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ) は  $5.5 \pm 2.2$  から  $4.2 \pm 1.8$ 、最高血漿中濃度到達時間 (hr) は  $0.75 (0.5 \sim 1.5)$  から  $0.5 (0.5 \sim 1.0)$ 、血漿中濃度半減期 (hr) は  $2.1 \pm 0.7$  から  $1.9 \pm 0.7$  であり、いずれも統計学的に有意な差異ではなかった。

CYP3A 活性を示す 1'-水酸化ミダゾラム / ミダゾラムの血漿中濃度-時間曲線下面積の比は甲状腺ホルモン投与後に  $0.36 \pm 0.19$  から  $0.25 \pm 0.15$  ( $P < 0.05$ ) に有意に減少した。さらに、6 $\beta$ -水酸化コルチゾール / 遊離コルチゾールの尿中濃度比も甲状腺ホルモン投与後に  $6.92 \pm 2.22$  から  $5.88 \pm 2.45$  ( $P < 0.05$ ) へと有意に減少した。

#### [考察]

ヒトにおける CYP3A 活性を良く反映する 1'-水酸化ミダゾラム / ミダゾラムの血漿中濃度-時間曲線下面積の比と、6 $\beta$ -水酸化コルチゾール / 遊離コルチゾールの尿中濃度比は、共に甲状腺ホルモン投与後に有意な減少を認めた。このことは甲状腺ホルモンが CYP3A 活性を低下させる可能性を示すものであり、これまで報告された *in vitro* 試験で  $T_3$  をヒトの肝細胞に添加すると CYP3A4 が遺伝子および蛋白レベルで減少する結果とも一致するものである。本研究での甲状腺機能亢進状態は心拍数増加や手指振戦、血清生化学的検査値の変化などまだ認められない程度であり、このような段階ですでに CYP3A 活性の低下が生じることは興味深い。

#### [結論]

本研究は、ヒトを対象とする臨床試験として初めて甲状腺ホルモンが CYP3A 活性を減少させることを示したものである。CYP3A 基質薬物は临床上広く用いられており、甲状腺機能亢進症の患者にこれらの薬物を投与する場合、血漿中濃度の上昇、作用の増強、副作用の出現を引き起こす可能性があり、注意が必要と考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

*In vitro* では甲状腺ホルモンが CYP3A4 の活性と発現を減少させると報告されている。しかし、ヒトでは甲状腺ホルモンが CYP3A 活性に及ぼす影響は報告されていないため、本研究において検討された。

健康人 10 名を対象に行った。甲状腺ホルモンであるトリヨードサイロニン ( $T_3$ , 75  $\mu\text{g}/\text{day}$ ) を 2 週間経口投与した。 $T_3$  投与前後におけるミダゾラム (15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 経口投与後のミダゾラムと 1'-水酸化ミダゾラムの血漿中濃度と、遊離コルチゾールと 6 $\beta$ -水酸化コルチゾールの尿中濃度を測定した。CYP3A 活性を評価するために、1'-水酸化ミダゾラム / ミダゾラムの AUC 比と 6  $\beta$ -水酸化コルチゾール / 遊離コルチゾールの尿中濃度比を算出した。

甲状腺ホルモン投与により 1'-水酸化ミダゾラム / ミダゾラムの AUC 比は 0.36 から 0.25 に ( $P < 0.05$ )、6  $\beta$ -水酸化コルチゾール / 遊離コルチゾールの尿中濃度比は 6.92 から 5.88 に ( $P < 0.05$ ) 減少した。これらの結果より、ヒトにおいて甲状腺ホルモンは CYP3A 活性を減少させ、CYP3A の基質薬物の体内動態に影響することが示唆された。

CYP3A の基質薬物は临床上、幅広く用いられており、甲状腺機能亢進症の患者にこれらの薬物を投与する場合は、血漿中濃度の上昇や作用・有害反応の増強・発現が引き起こされる可能性が考えられた。

審査委員会では、申請者がヒトにおいて甲状腺ホルモンが CYP3A 活性を減少させることを初めて報告した点を高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 川上 純一  
副査 梅村 和夫 副査 中川 祐一