

薬剤使用にかかわる 身体の性差と そのメカニズム

静岡県立大学薬学部 生体情報薬理学分野

黒川 洵子

研究者情報



研究室HP



第46回日本臨床薬理学会学術集会

COI(利益相反)開示

筆頭発表者名： 黒川 洵子

演題発表に関連し，開示すべきCOI関係
にある企業等はありません。

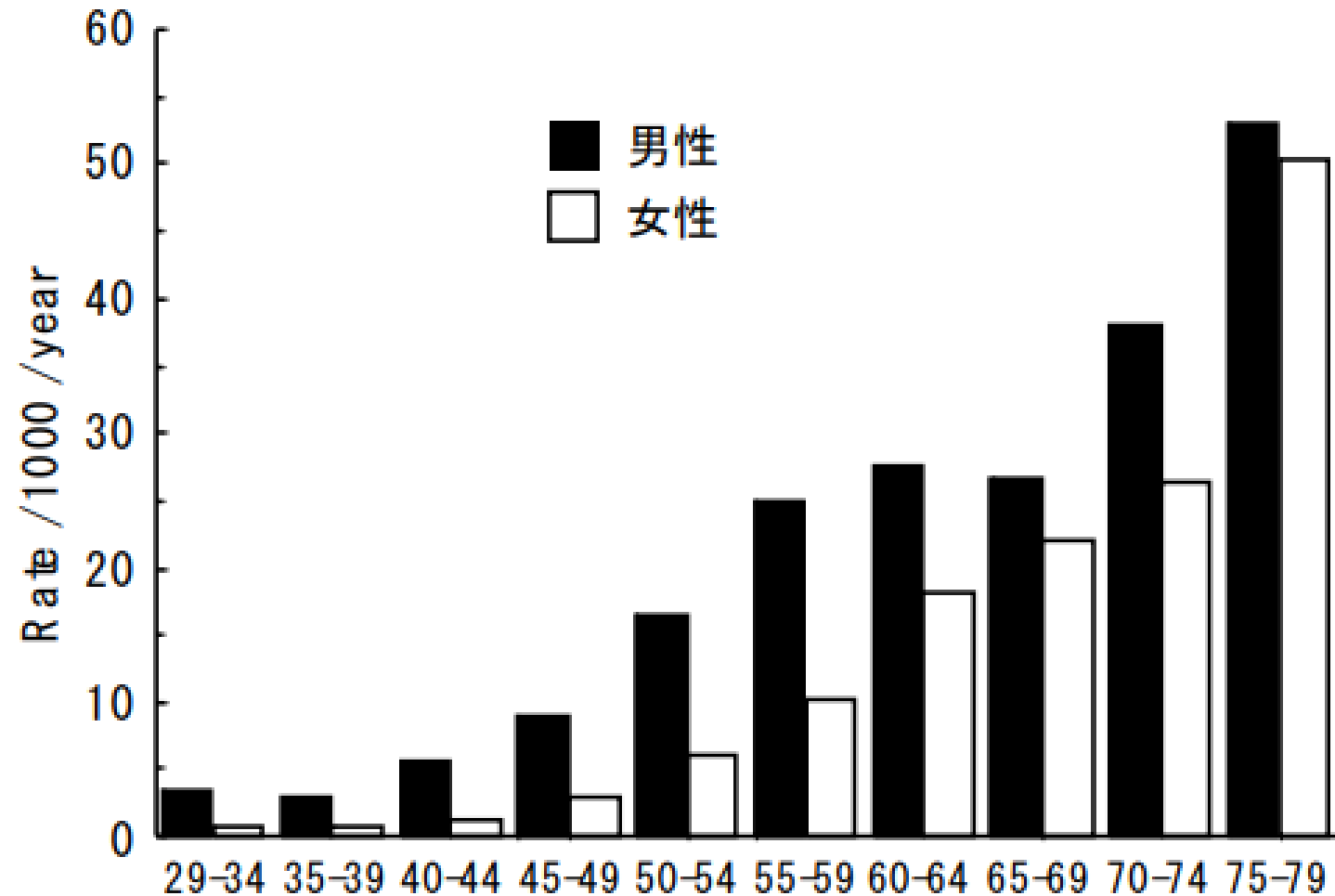
本日のトピック

1. 健康・医療における性差
2. 医薬品副作用における性差について
3. 心毒性における性差
4. 薬剤使用に関わる身体性の性差の理解へ

本日のトピック

1. 健康・医療における性差
2. 医薬品副作用における性差について
3. 心毒性における性差
4. 薬剤使用に関わる身体の性差の理解へ

50代から急増する女性の心血管疾患

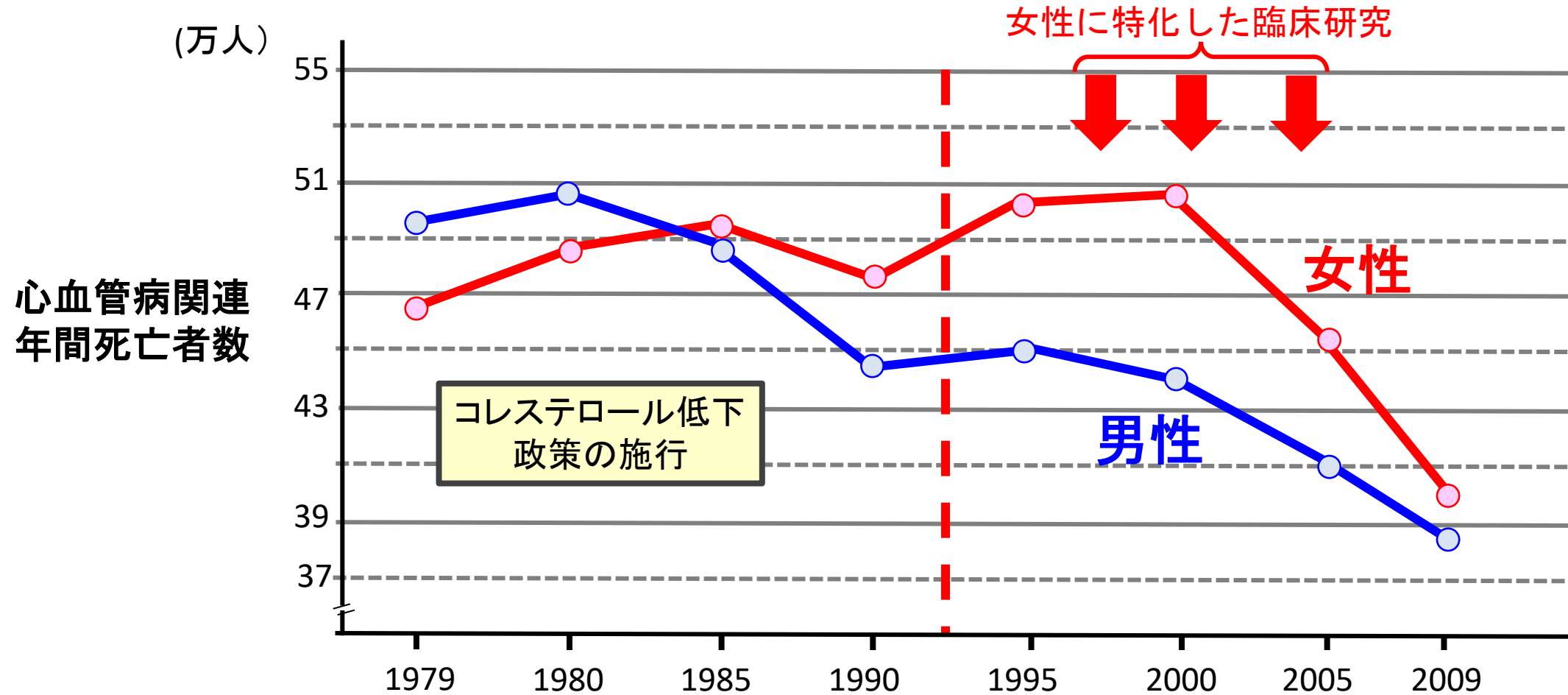


https://j-ca.org/wp/wp-content/uploads/2016/03/4305_s3_7.pdf より

出典：Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Ann Intern Med 1976 ; 85 : 447-452

循環器領域でみられた健康対策における性差

男女別心血管病関連死の年推移 (US: 1979年-2004年データより)



(改Journal of Women's Health 19(6):1059-72, 2021)

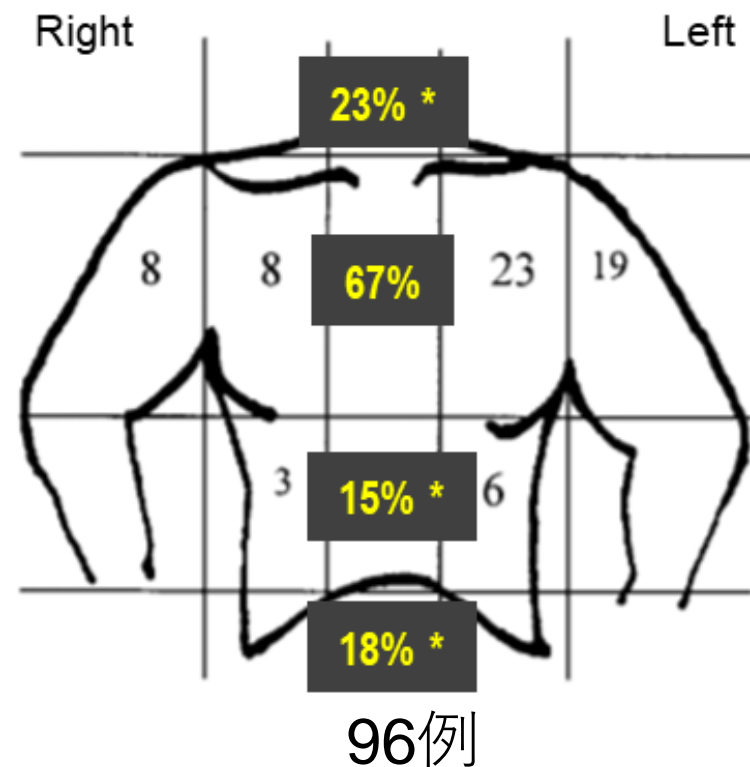
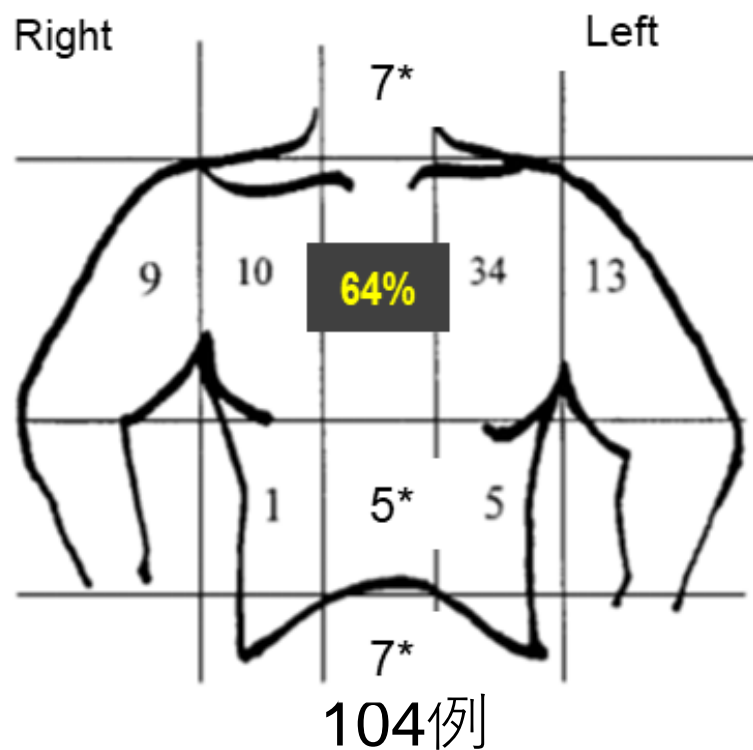
性差医学の観点から診断に直結する事例

心筋梗塞の発生時に、痛みを感じた部位の男女差

男性：教科書通り

女性：非典型的症状

Front view

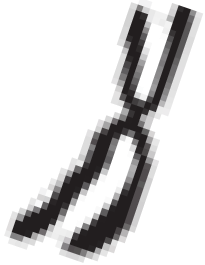


* $p < 0.05$

(Soc Sci Med 52: 1565, 2001)

非生殖器官疾患においても性差が生じる複合的要因

生物学的要因 (sex)



X染色体

～1500遺伝子

(免疫、心臓、脳遺伝子も含む)



Y染色体

～100遺伝子

(生殖関連遺伝子)



常染色体遺伝子

エピジェネティック調節

性ホルモン

社会的要因 (gender)

ジェンダーの側面

- 性別役割分担、関係
- 制度化されたジェンダー
- 性同一性

社会文化的要因

- 属性
- 生活習慣
- 環境毒性
- 社会的背景など

(V Regitz-Zagrosek & C Gebhard, Nat Rev Cardiol, 20, 236-247, 2023より)

非生殖器官疾患においても性差が生じる複合的要因

生物学的要因 (sex)



X染色体

～1500遺伝子
(免疫、心臓、脳遺伝子も含む)



Y染色体

～100遺伝子
(生殖関連遺伝子)



常染色体遺伝子

エピジェネティック調節

性ホルモン

Sex modifies
behavior

Environment modifies
biology through lifestyles
and epigenetics

社会的要因 (gender)

ジェンダーの側面

- 性別役割分担、関係
- 制度化されたジェンダー
- 性同一性

社会文化的要因

- 属性
- 生活習慣
- 環境毒性
- 社会的背景など

(V Regitz-Zagrosek & C Gebhard, Nat Rev Cardiol, 20, 236-247, 2023より)

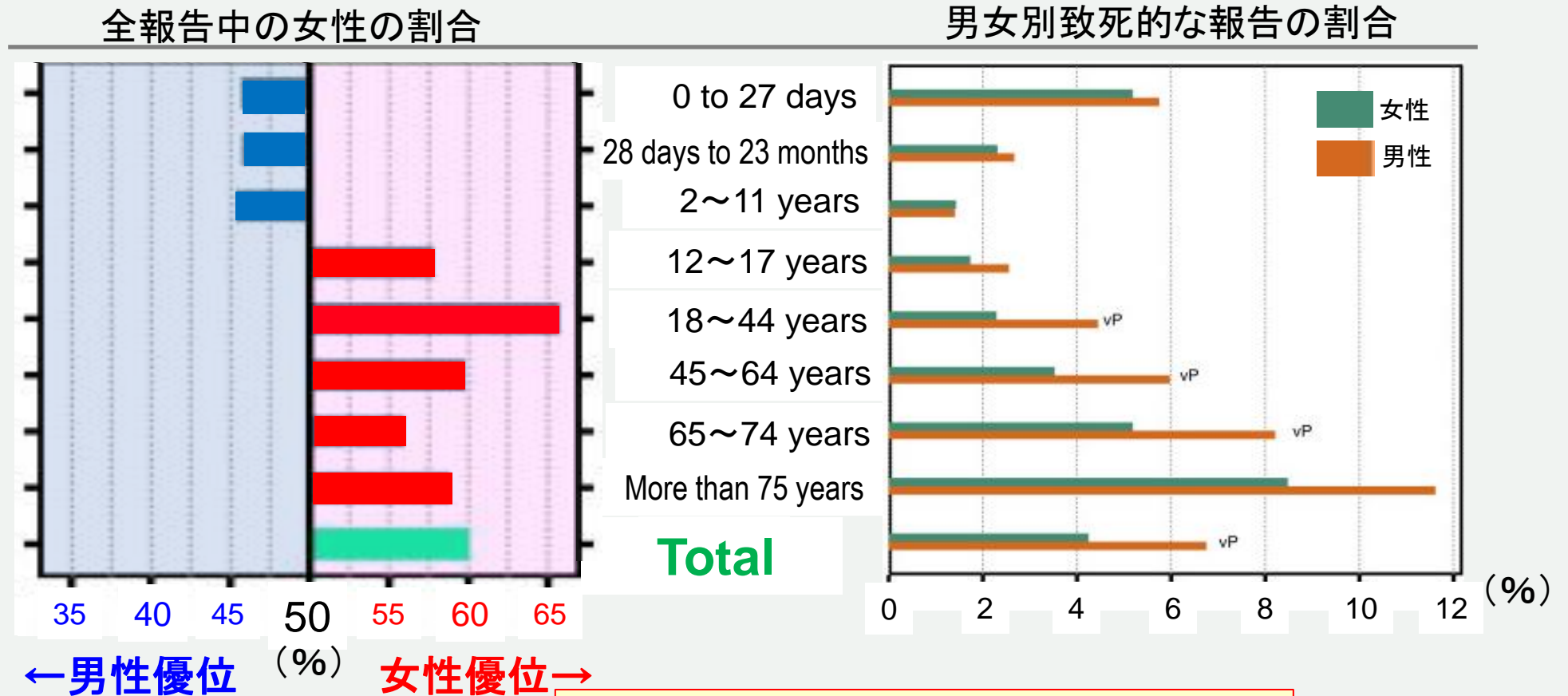
本日のトピック

1. 健康・医療における性差
2. 医薬品副作用における性差について
3. 心毒性における性差
4. 薬剤使用に関わる身体の性差の理解へ

薬物有害事象の発生頻度における性差

年齢別有害事象報告 (1967-2018 global)

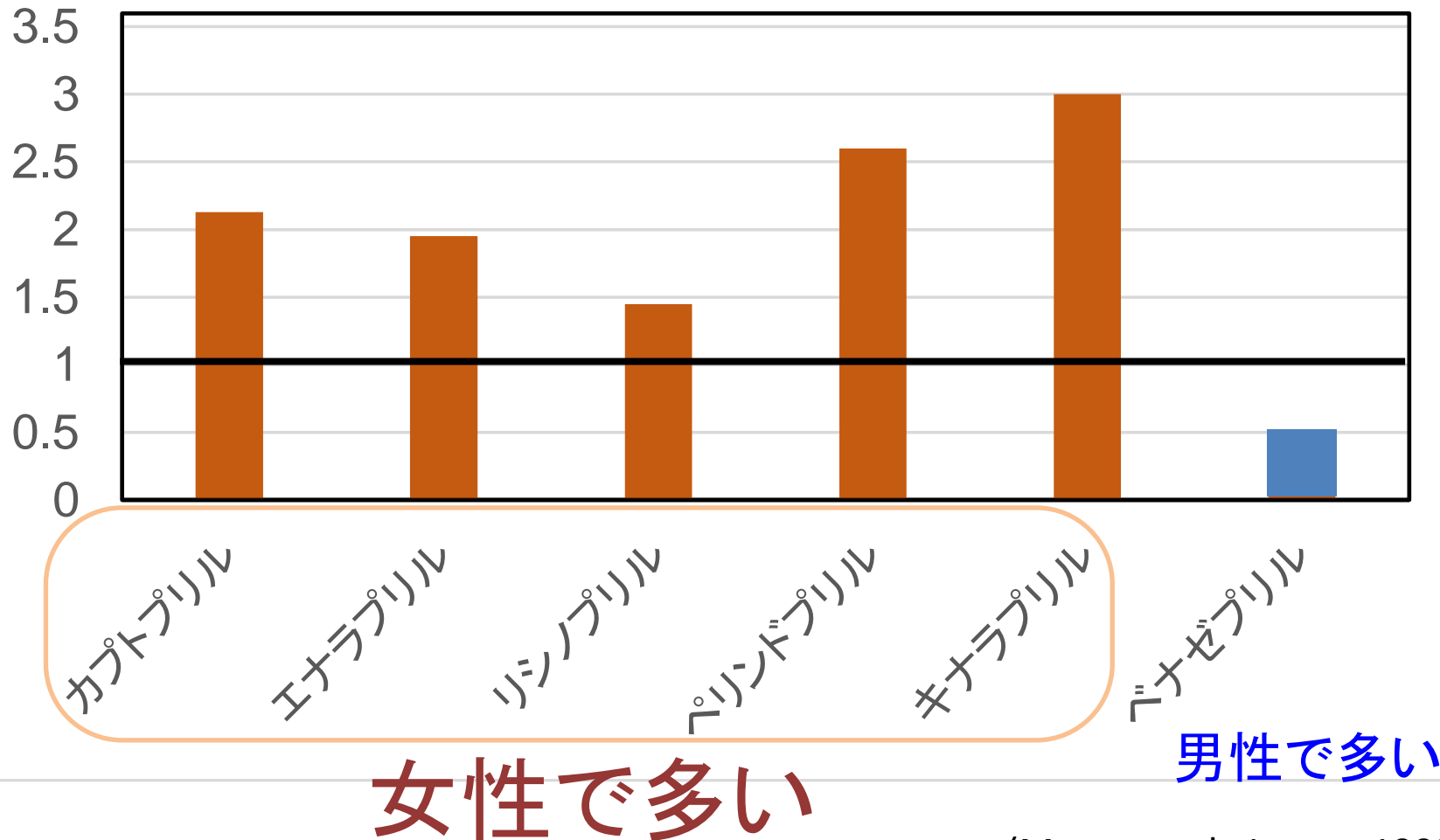
(EClinical Med, 17; 100188, 2019改変)



- 有害事象報告は、女性(特に周産期)に多い。
- 致死的な報告は、男性に多い。
- 思春期以前には、明確な性差はない。

ACE阻害薬の副作用の発症頻度の性差

空咳の発症頻度(女性／男性比)



性差医療：男女別投与量の設定

下痢型過敏性腸症候群(IBS)治療薬

イリボー（ラモセトロン塩酸塩）

選択的セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬

2008年7月 男性のみに承認

理由) 有害事象発症率 男性<女性
血中濃度 男性<女性

2015年5月 女性に対する適応追加
男女別投与量の設定

成人男性	1日1回	5μg経口投与	(最高10μg)
成人女性	1日1回	2.5μg経口投与	(最高 5μg)

薬物治療に影響する身体的な男女差1

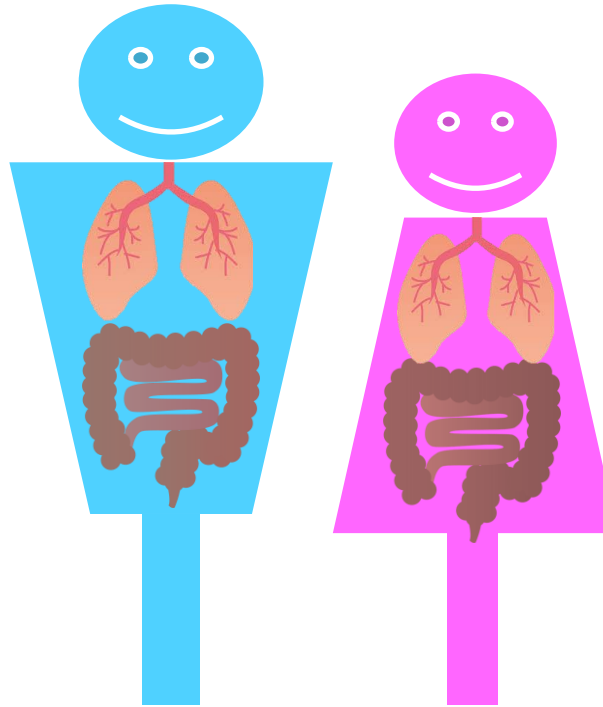
サイズ関連

体重
体内水分量
循環血量
筋肉量
男性 > 女性

機能関連

肺活量
男性 > 女性

腸の長さ
男性 < 女性



薬物動態(経口)関連

女性優位

♀ > ♂

男性優位

♀ < ♂

吸収 脂溶性薬物, ADH, GET

分布 α1-酸性糖タンパク質、水溶性薬物の分布容積、脂溶性性薬物の分布容積

代謝 TPMT, Glucuronidation, UGTs, DPD, COMT
CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP3A4, P-gp

排泄 糸球体濾過率, 尿細管分泌

経口投与による薬物
血中濃度は、女性で
高くなりがちである

薬物治療に影響する身体的な男女差1

サイズ関連

体重
体内水分量
循環血量
筋力
男性 > 女性

機能関連

肺活量
男性 > 女性
腎排泄率
男性 < 女性

性差のメカニズムはほとんど分かっていない

薬物動態(経口)関連

女性優位

♀ > ♂

男性優位

♀ < ♂

吸収 脂溶性薬物, ADH, GET

分布 α1-酸性糖タンパク質、水溶性薬物の分布容積、脂溶性性薬物の分布容積

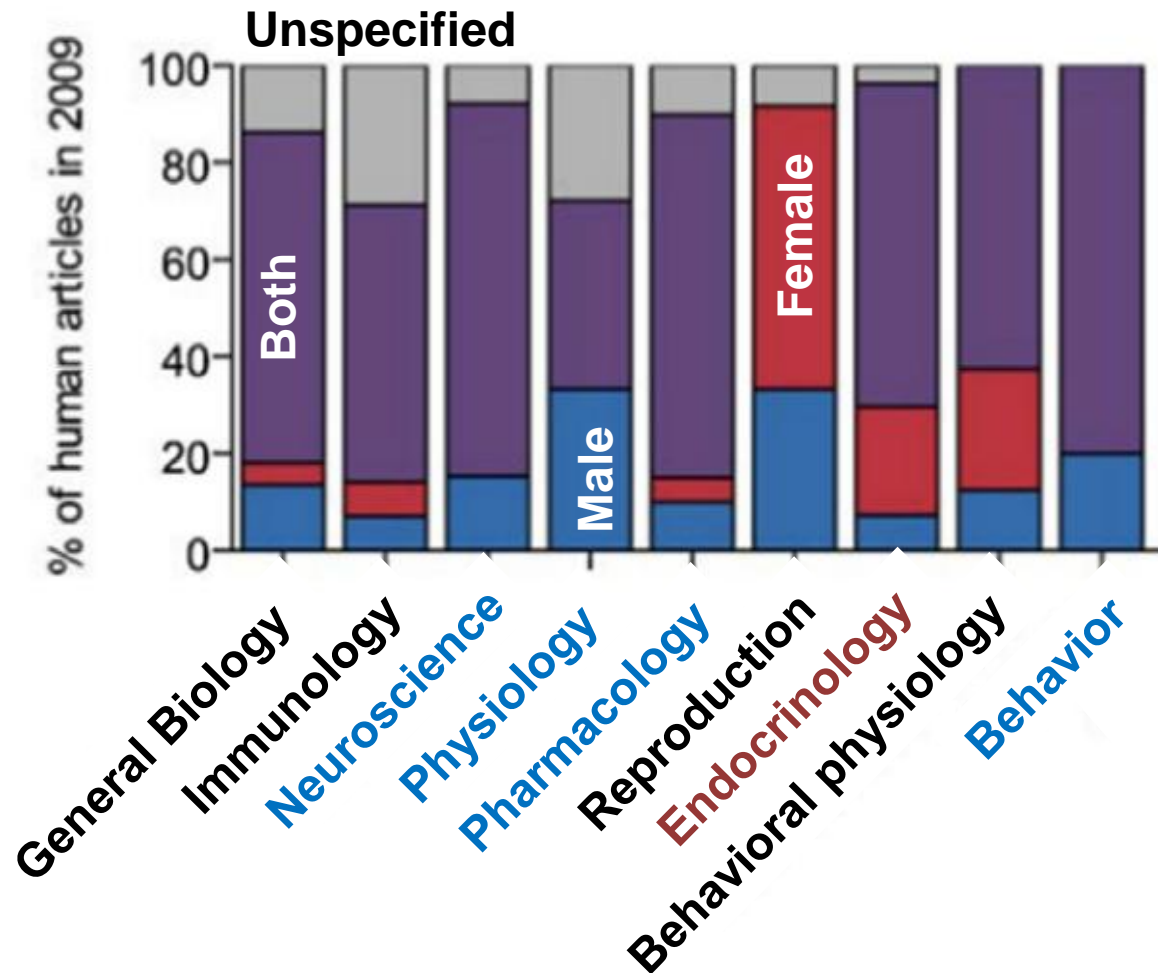
代謝 TPMT, Glucuronidation, UGTs, DPD, COMT
CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, CYP3A4, P-gp

排泄 糸球体濾過率, 尿細管分泌

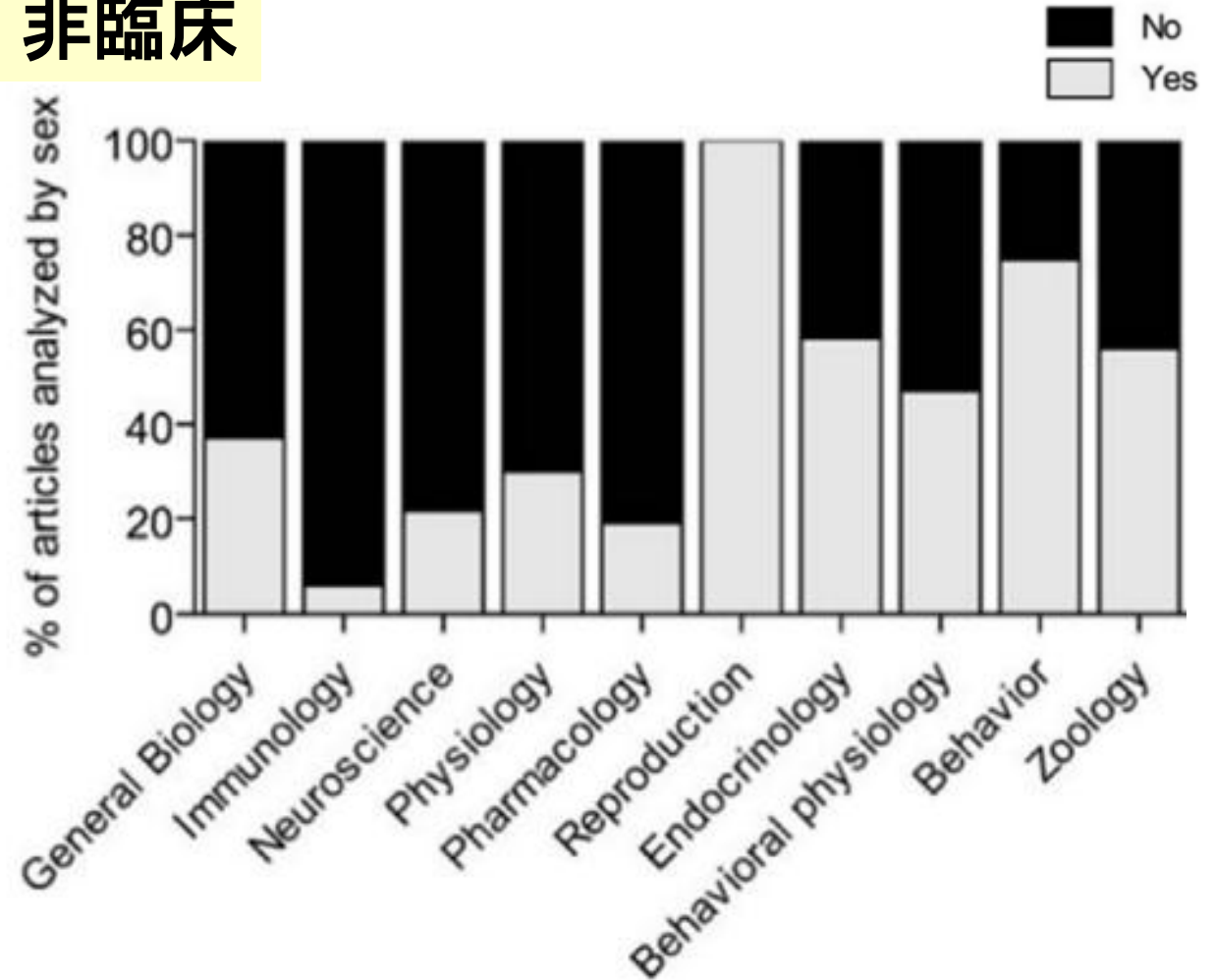
経口投与による薬物
血中濃度は、女性で
高くなりがちである

生命医学研究における男女差の考慮

臨床

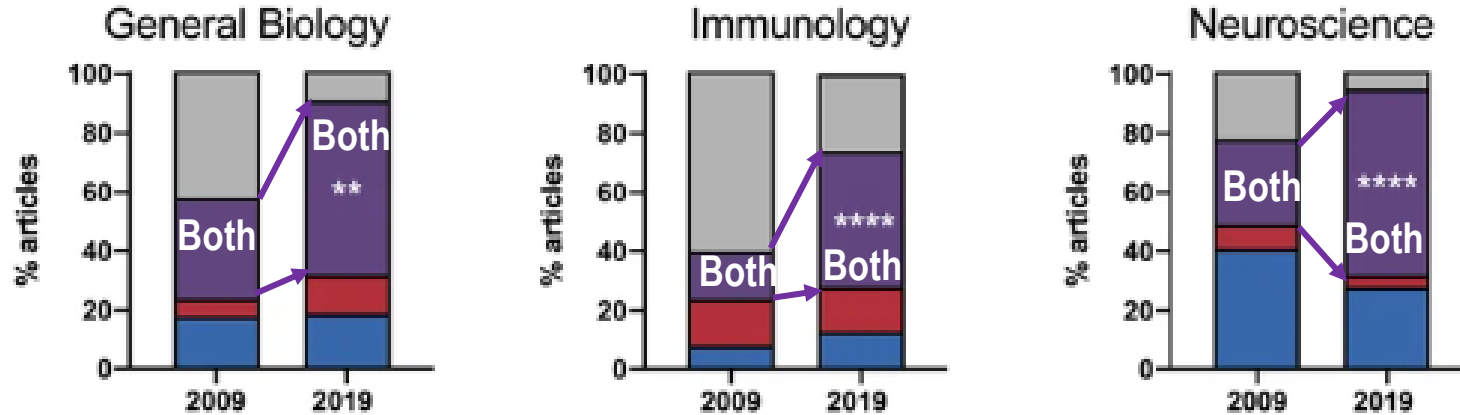


非臨床

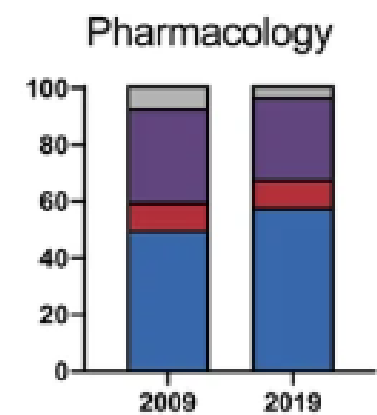


生命医学領域における性差の考慮の10年推移

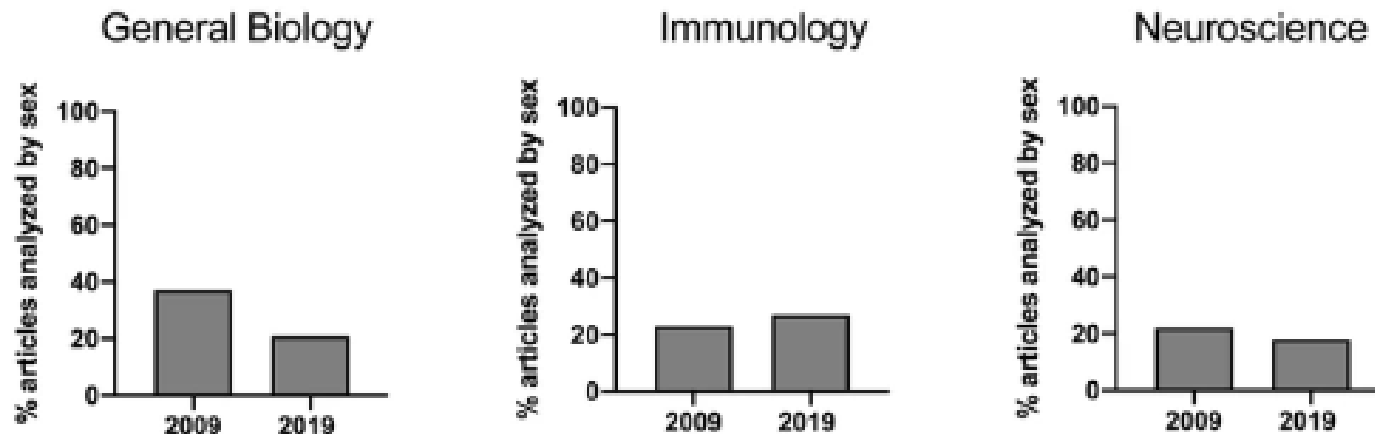
両性での研究が増加したカテゴリー



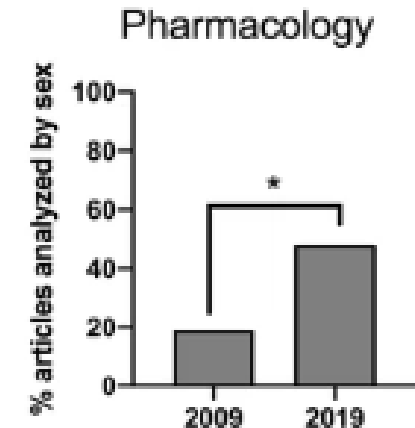
性別への考慮が進んだ領域



性別による解析は、減少 or 微増



10領域中、唯一の増加



薬害から医薬品安全性試験へ

サリドマイド薬害事件

妊娠初期の曝露により、
胎児奇形

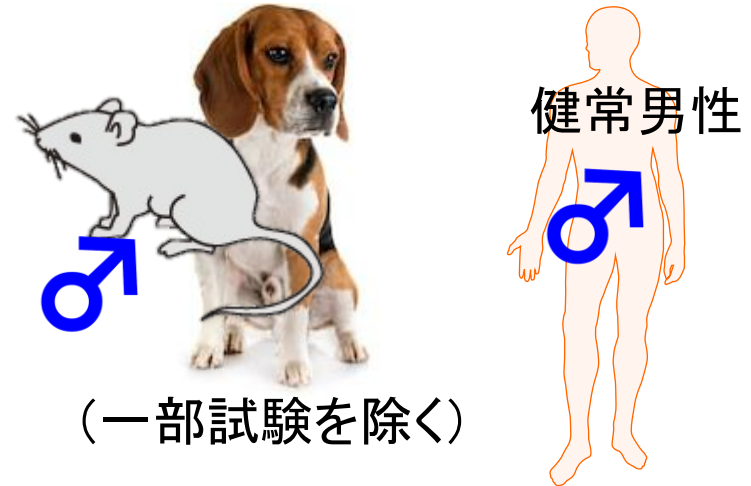
1958～1962年に国内販売

DES薬害

女兒に膣がん発生

医薬品安全性が認識される

非臨床および臨床試験



♂-データに頼った対応
約15年間

男性♂のみで行った医薬品安全性試験の弊害



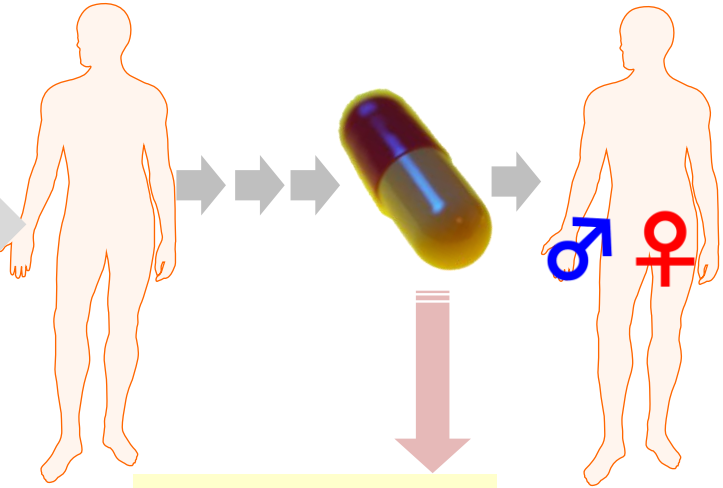
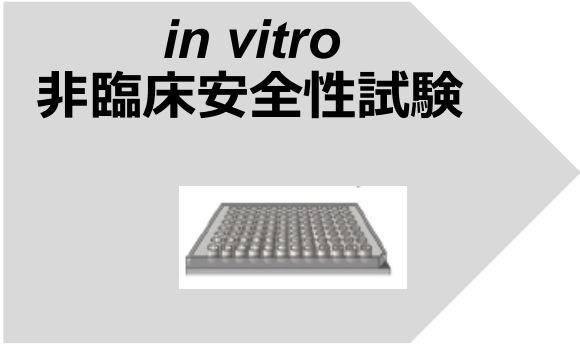
米国会計検査院

2001年の報告

市場撤退した10薬剤のうち8剤で、女性に健康被害！

In summary, we found that 10 prescription drugs have been withdrawn from the U.S. market since January 1, 1997. **Eight of the 10 prescription drugs posed greater health risks for women than for men:** four of these may have led to more adverse events in women because they were prescribed more often to women than to men,

心臓突然死：薬剤性不整脈



市場撤退した薬剤のリスト (1997-2000, U.S.A.)

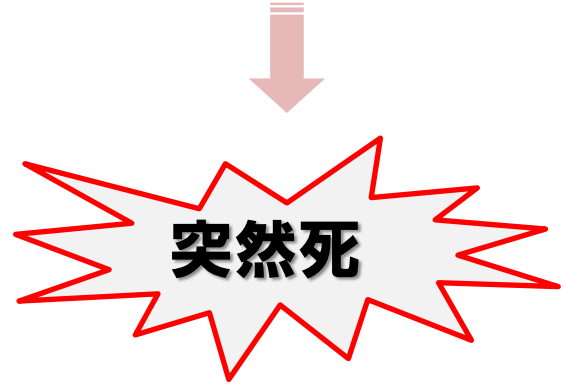
女性で有害事象が有意に多い 8 剤

薬物名	クラス	主な有害事象
フェンフルラミン	食欲抑制	心臓弁膜症
デクスフェンフルラミン	食欲抑制	心臓弁膜症
トログリタゾン	抗糖尿病	肝不全
アロセトロン	胃腸薬	虚血性腸炎
テルフェナジン	抗ヒスタミン	心室性不整脈 (Torsades de Pointes)
ミベフラジル	心血管薬	高齢女性の徐脈および26薬との相互作用
アステミゾール	抗ヒスタミン	心室性不整脈 (Torsades de Pointes)
シサプリド	胃腸薬	心室性不整脈 (Torsades de Pointes)

有害事象の性差は示されなかった 2 剤

グレパフロキサシン	抗生物質	心室性不整脈 (Torsades de Pointes)
ブロモフェナク	抗アレルギー等	肝不全

薬剤性不整脈



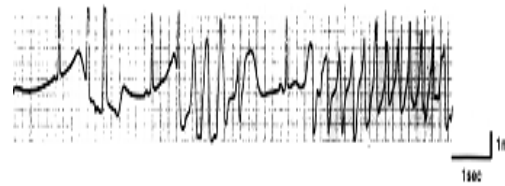
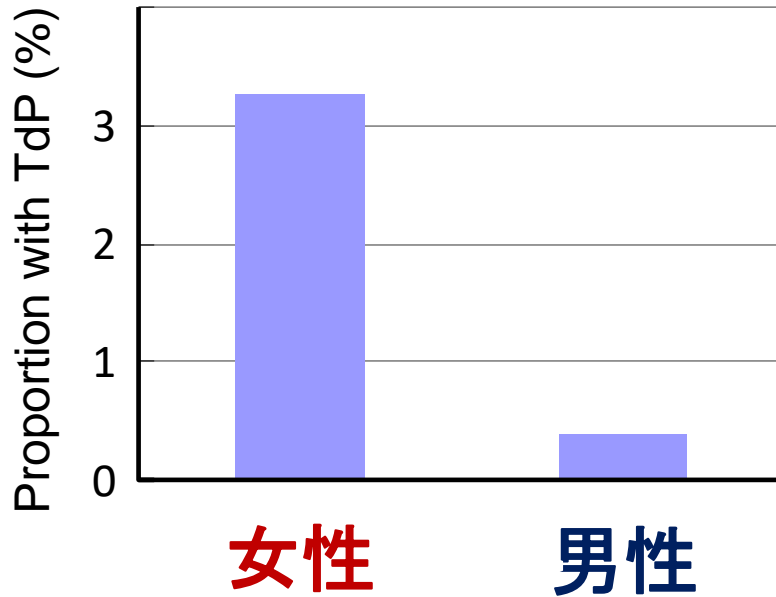
本日のトピック

1. 健康・医療における性差
2. 医薬品副作用における性差について
3. 心毒性における性差
4. 薬剤使用に関わる身体の性差の理解へ

心毒性(QT延長型不整脈)における男女差

Ⅲ群抗不整脈薬sotalol による QT延長型不整脈の発症率

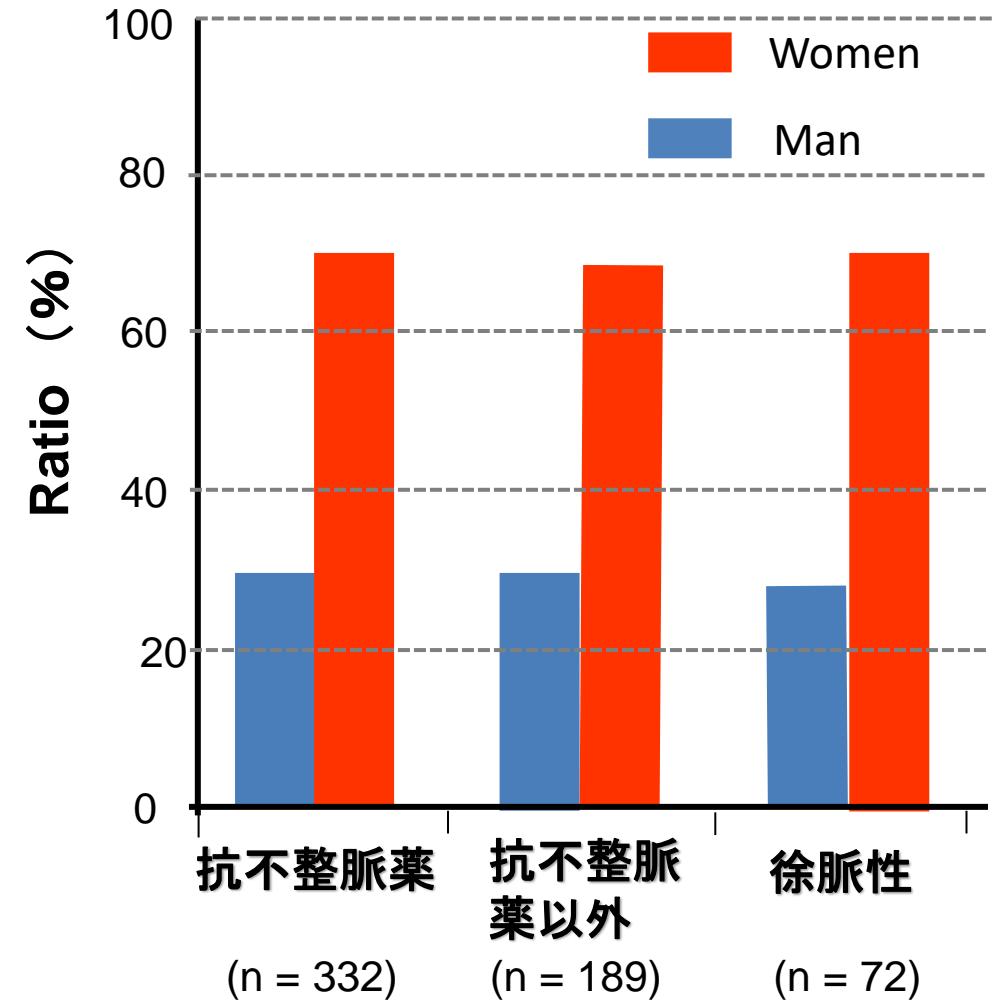
(45歳以下で性差最大)



*Torsades de
pointes (TdP)*

Lehmann MH et al., Circulation 1996 94:2535-2541

薬物クラスと無関係な性差



Bender MM et al., Am J Cardiol: volume 89, Pages 1316-9, 2002改
Kawasaki R et al., J Cardiol Elec: volume 6, Pages 1032-8, 1995改

薬物によるQT延長について

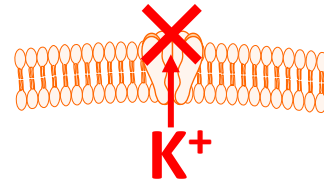
分子・遺伝子



標的分子

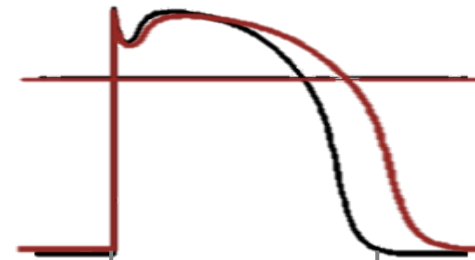
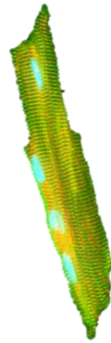
HERG (human KCNH2)

オルガネラ



細胞膜のK⁺チャネル

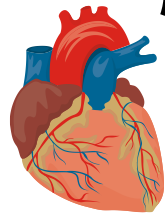
細胞



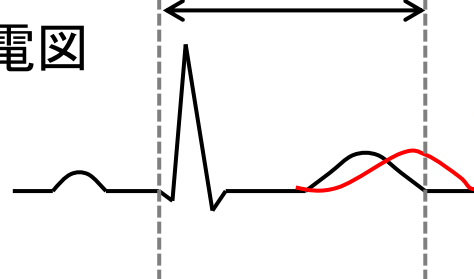
心室筋細胞の活動電位

QT

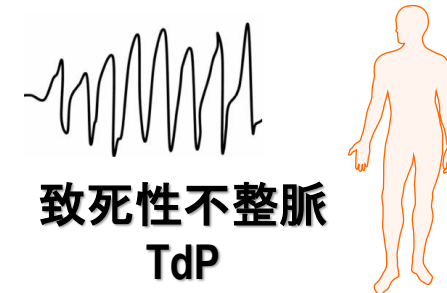
臓器



心電図



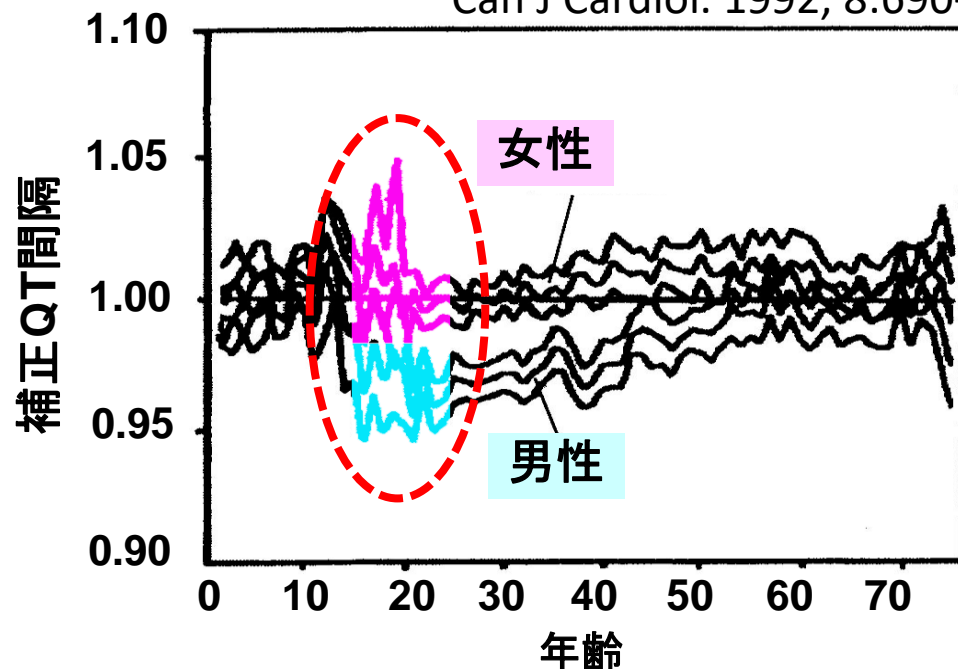
個体



心電図QT_c 間隔に対する性ホルモンの影響

心電図QT_c 間隔の年齢変化

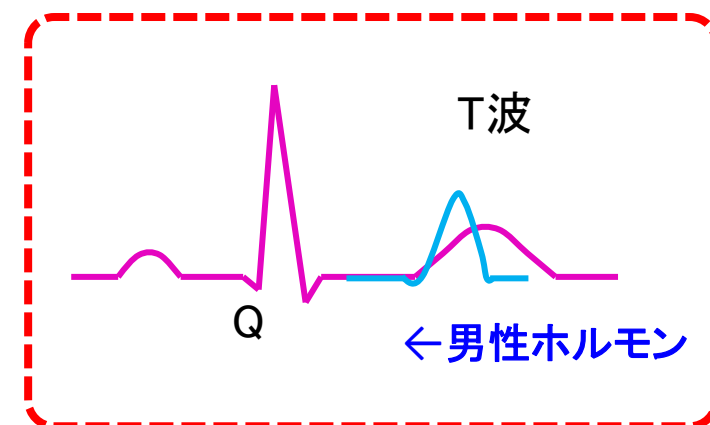
Can J Cardiol. 1992, 8:690-5.



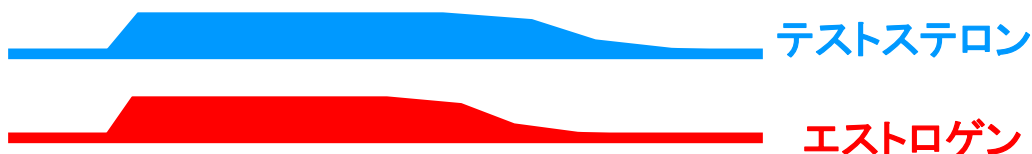
ECGの男女差

成人男女を基準とした報告。

Bazett, H. C.: Heart, 7: 353, 1920



血しょうホルモン
レベル



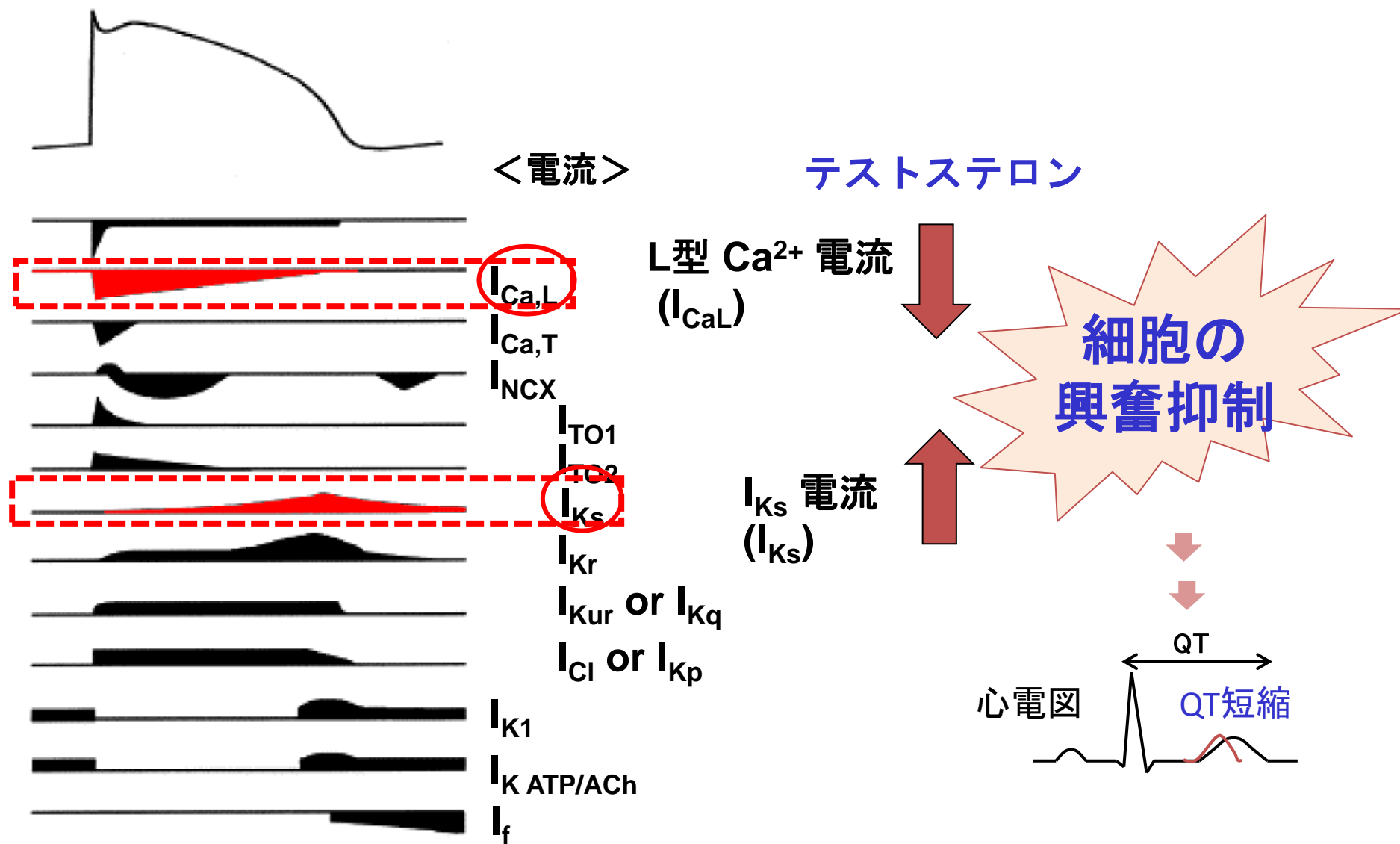
基準値	男性	女性
QT間隔(s)	0.43 未満	0.45 未満

✓テストステロンがQT間隔を短縮させる。

テストステロンは $I_{Ca,L}$ を抑制し、 I_{Ks} を活性化する

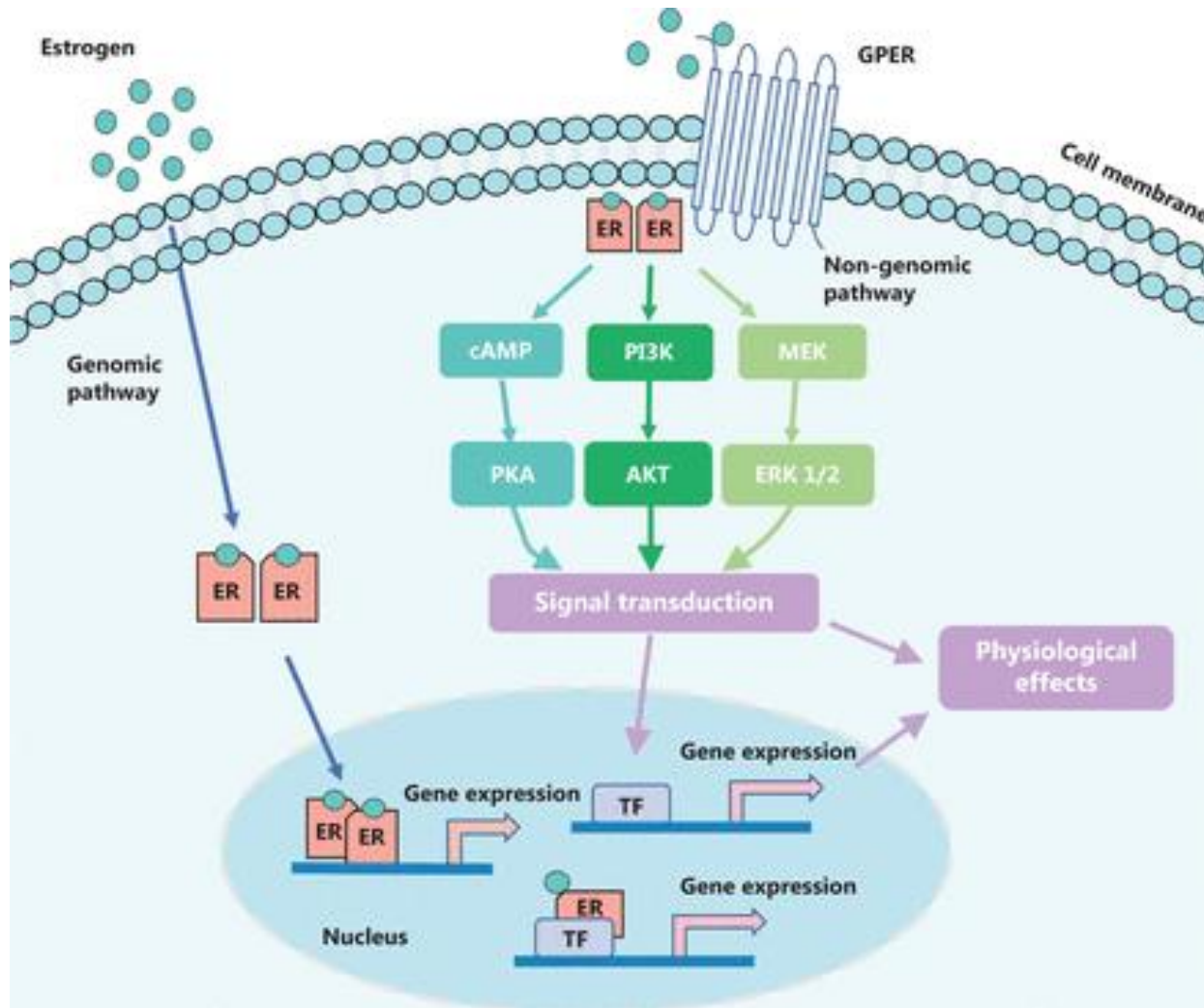
心室筋活動電位を構成する主なイオン電流

(Bai, Kurokawa, et al., Circ 2005)



機序： 性ホルモンのゲノム/非ゲノム作用

エストロゲン受容体のゲノム経路と非ゲノム経路



ゲノム作用の機序:

性ホルモンが細胞質または核内の受容体（ER, AR等）に結合した複合体が核内へ移行。
→ゲノム上のホルモン応答配列に結合し、転写因子として、標的遺伝子の転写を調節する。

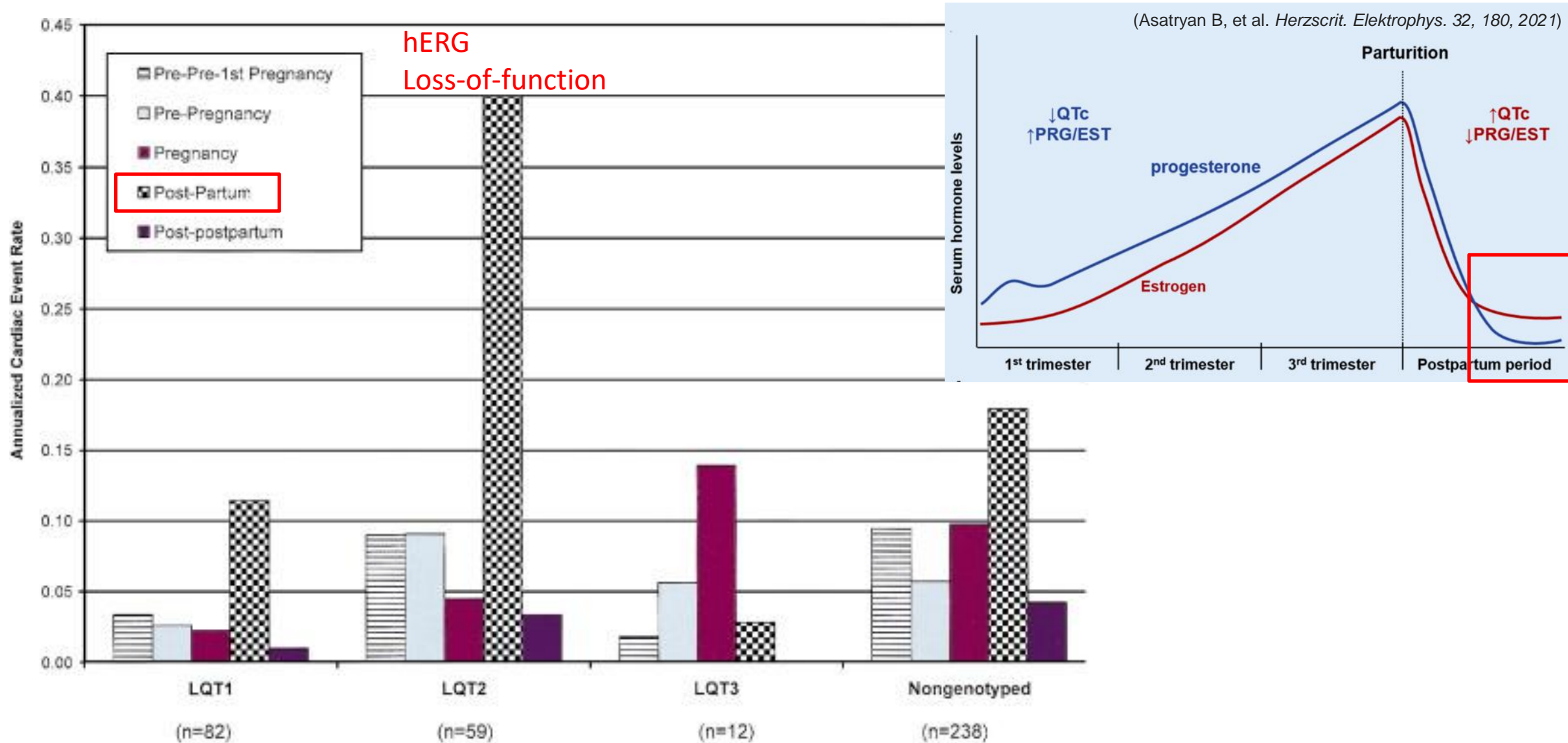
特徴: 効果発現に**数時間～数日**を要し、全身で多種多様な遺伝子をON/OFFし、長期的・持続的な作用を発揮。

非ゲノム作用の機序:

性ホルモンが細胞膜や近傍にある受容体や機能分子に直接作用。
→細胞内のシグナル伝達系（キナーゼ等）を介して、迅速に応答を惹起。

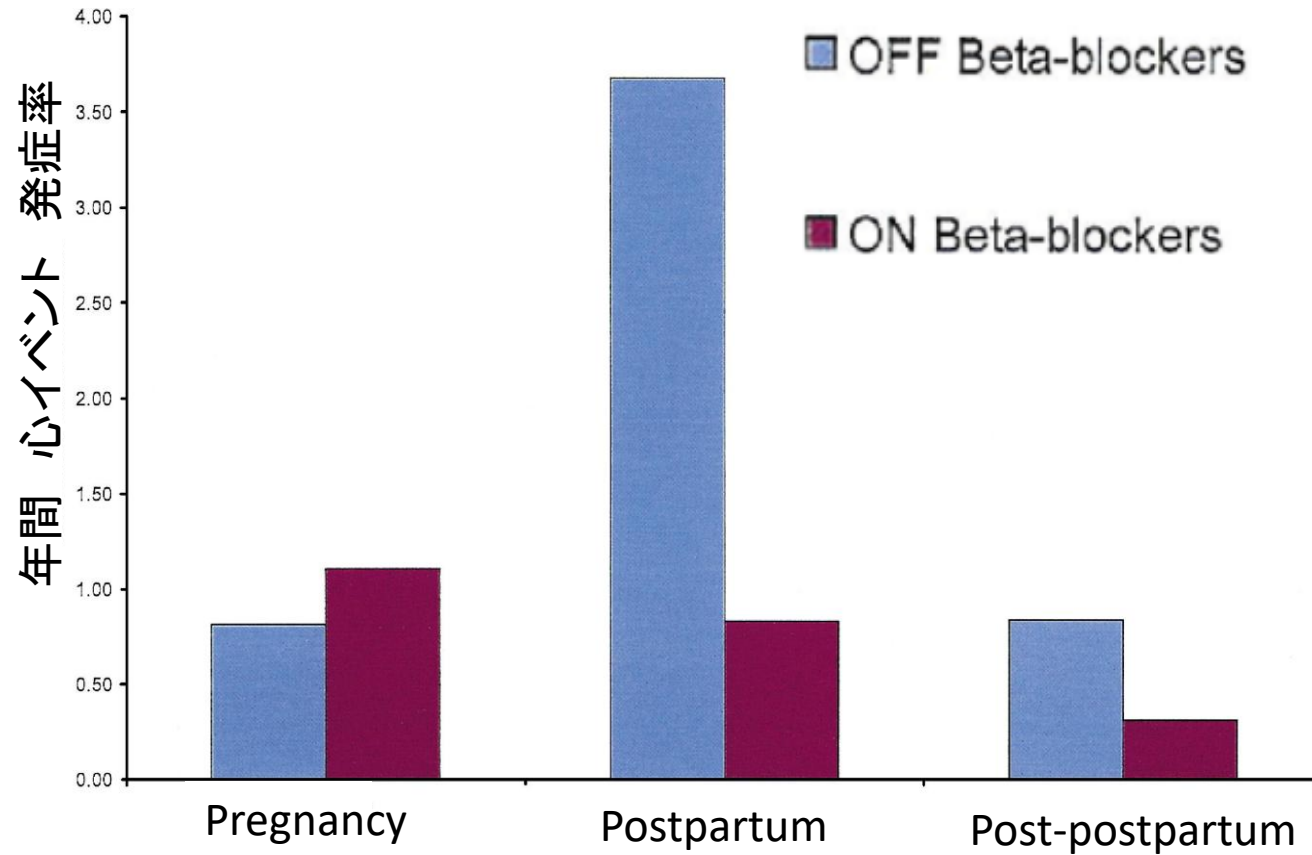
特徴: 効果発現は**数秒～数分**と、非常に速い。破骨細胞の機能抑制、血管平滑筋の弛緩、心筋イオンチャネルの機能修飾、など、薬理学的に重要な役割を担う。

LQT患者の妊娠と心イベントの関係

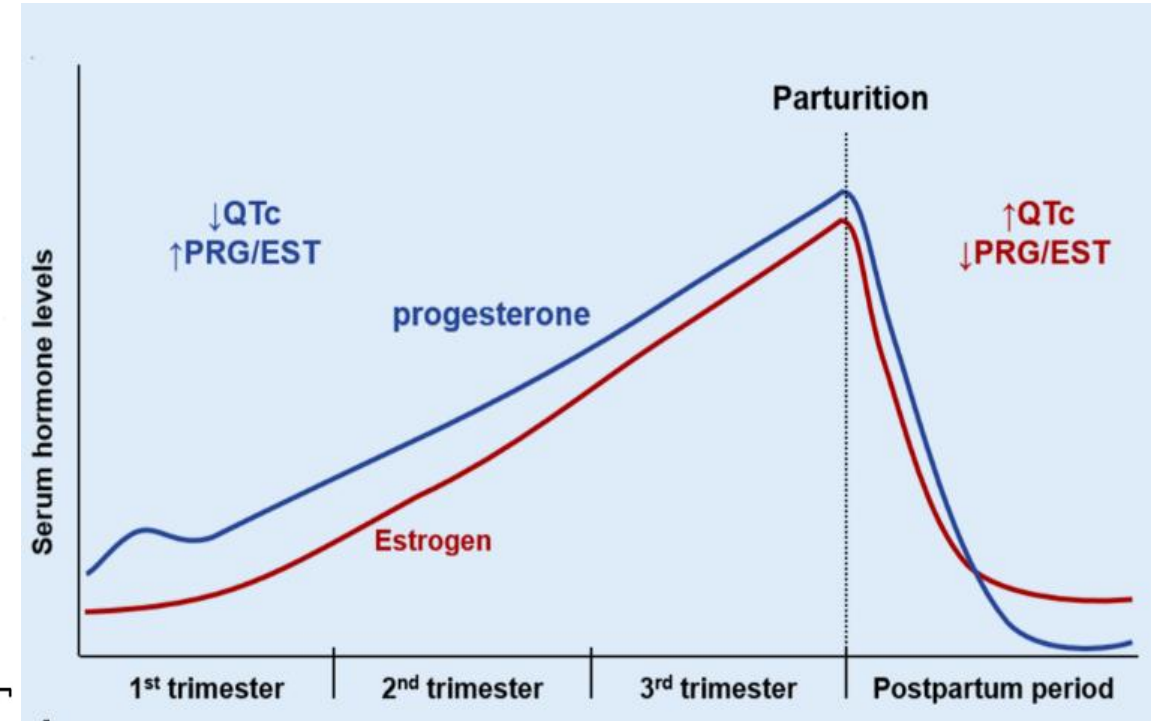


(Seth R, et al. *JACC.* 49, 1092, 2007)

βブロッカーによる産後心イベントの抑制

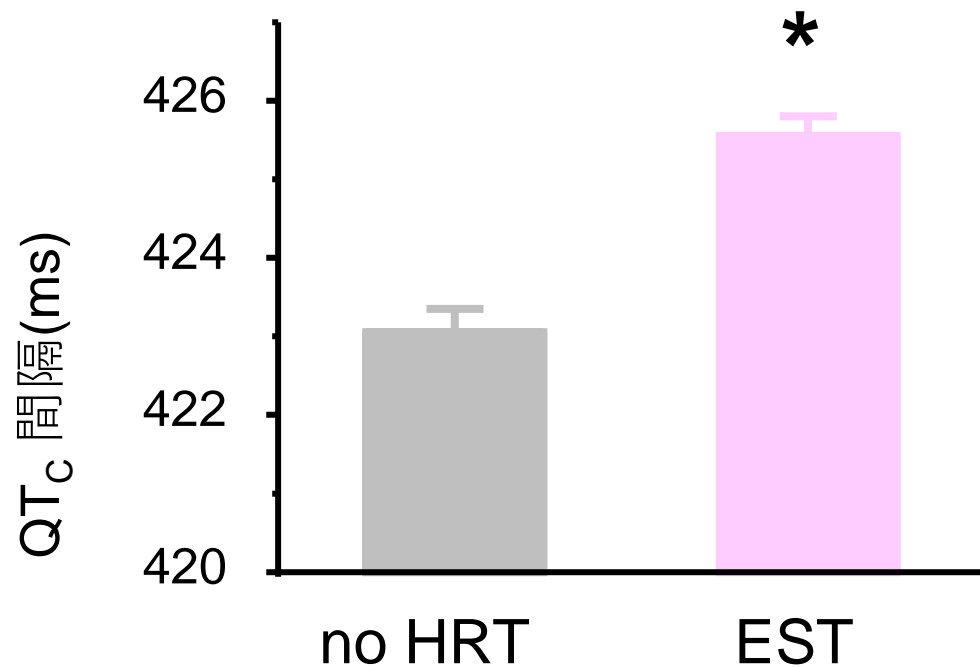


(Seth R, et al. *JACC*. 49, 1092, 2007)



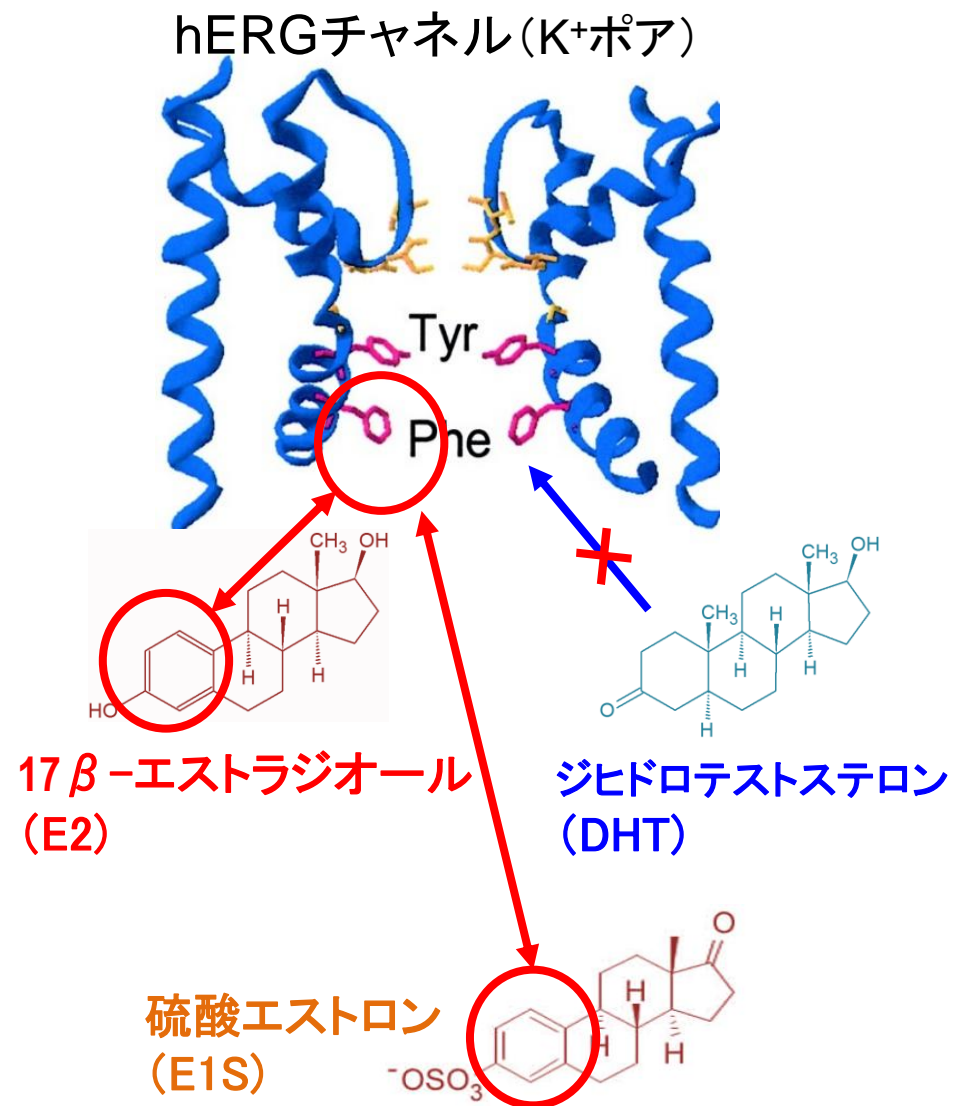
(Asatryan B, et al. *Herzscrit. Elektrophys.* 32, 180, 2021)

閉経後エストロゲン補充療法によるQT延長 (臨床エビデンス)



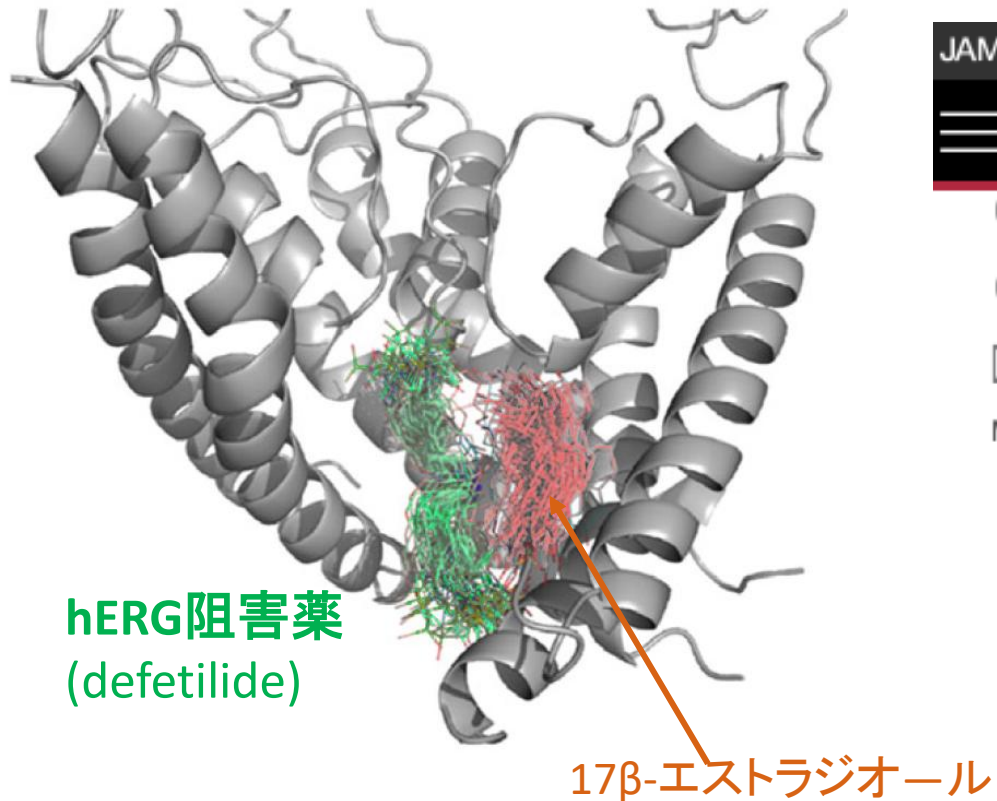
(Kadish et al., Ann Noninv Electrocard 2004:9)

QT延長薬の標的部位へのエストロゲン結合



QT延長薬の標的分子（hERG）に対するエストロゲンの作用

MDシミュレーションによる共局在の可能性



hERGチャネルのcryo-EM構造 (PDB ID:5VA2)を参考

(Yang, Kurokawa et al., 2017 J Physiol.)

低用量ピルの併用によりQT延長薬の心毒性が増強



JAMA Network

JAMA Cardiology Journals Enter Search Term

This Issue Views 582 | Citations 1 | Altmetric 45

Brief Report

September 2018

More ▾

Association of Oral Contraceptives With Drug-Induced QT Interval Prolongation in Healthy Nonmenopausal Women

Joe-Elie Salem, MD, PhD^{1,2}; Pauline Dureau, MD¹; Anne Bachelot, MD, PhD³; et al

» Author Affiliations

JAMA Cardiol. 2018;3(9):877-882. doi:10.1001/jamacardio.2018.2251

→心毒性評価に男女を考慮するか？

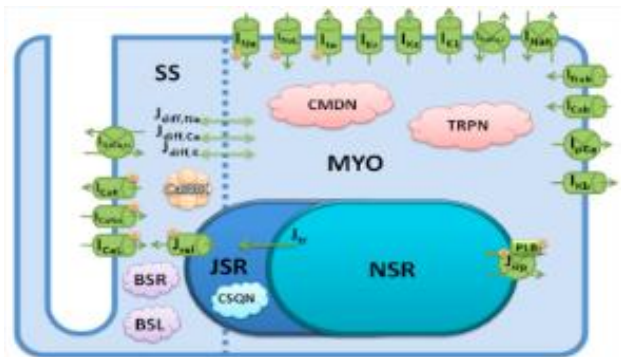
(Tamura, Sugimoto, Kurokawa et al., Biomolecules 2021)

男女別心毒性評価モデル

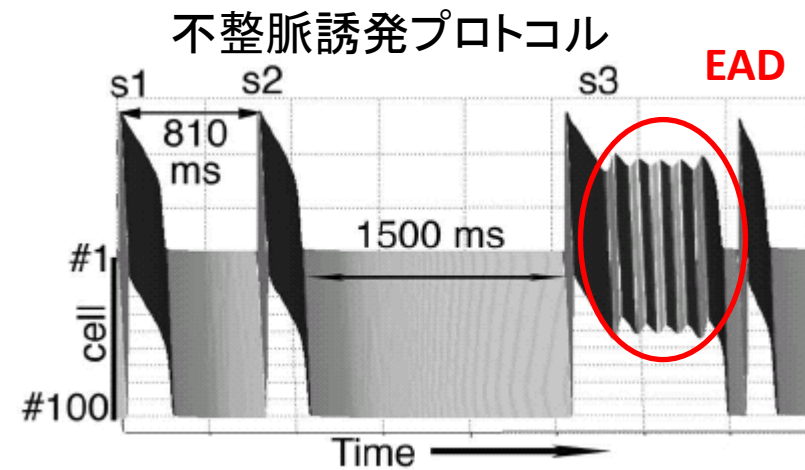
—QT延長薬物による不整脈—

パッチクランプデータ
+
定量生物学的データ

導入



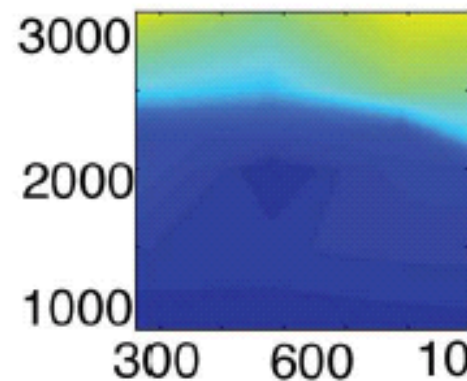
ヒト心室筋モデル
(ORdモデル)



性ホルモン非存在下
シミュレーションモデル

E4031 (10 nM)

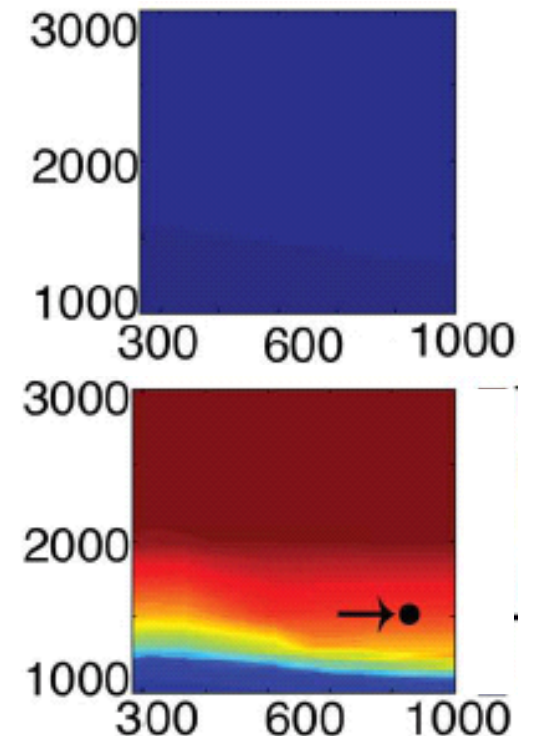
s2-s3 interval (ms)



s1 - s2 interval (ms)

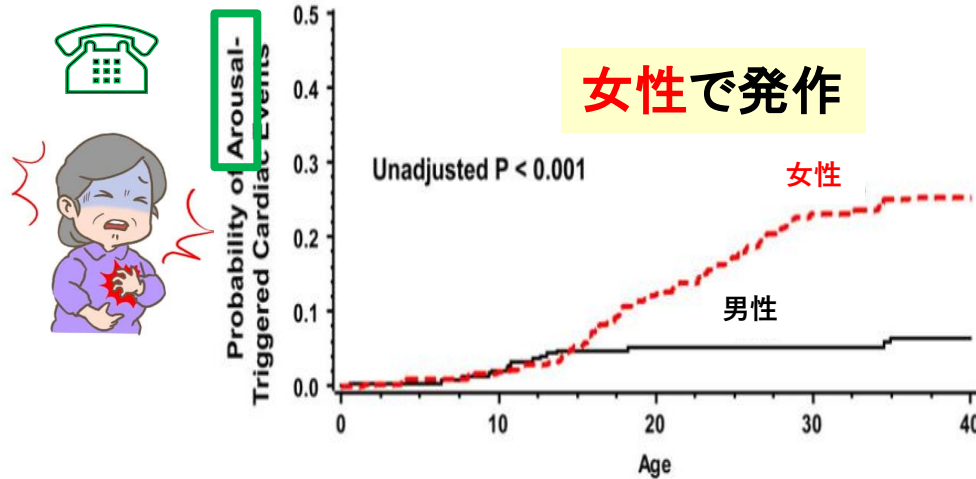
男性

卵胞期



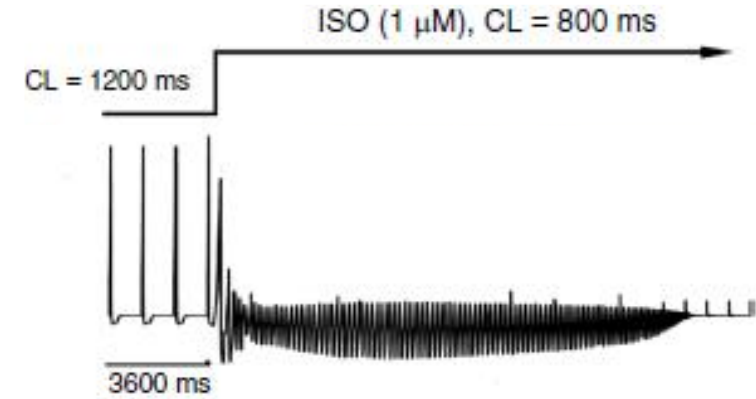
覚醒刺激 (arousal) による不整脈発作の男女差

LQT2患者の覚醒刺激イベント発生の性差解析

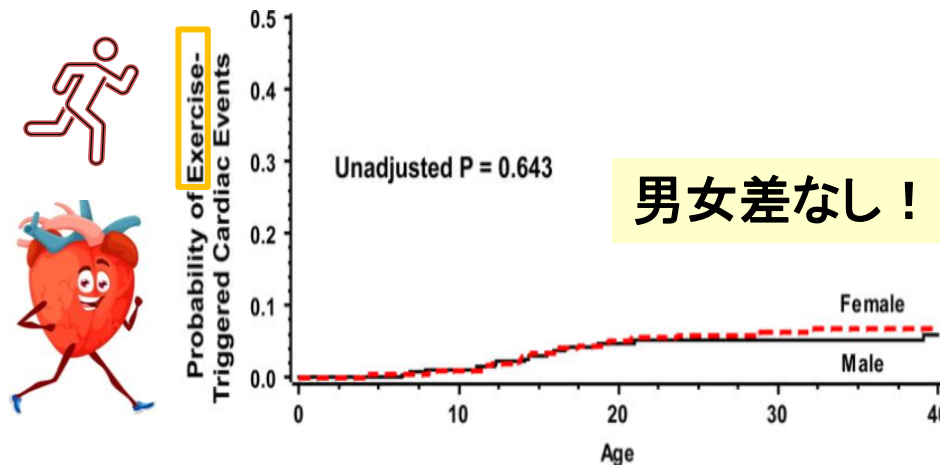


覚醒誘発不整脈シミュレーション

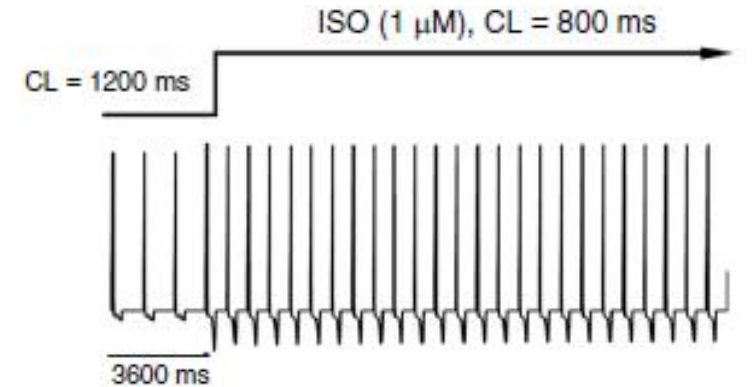
女性(卵胞期)モデル



LQT2患者の運動刺激イベント発生の性差解析



男性モデル



(Kim JA et al., 2010 Heart Rhythm)

(黒川: 基盤B 平成27~30年度)

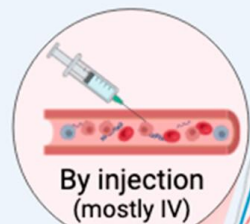
(Yang, Kurokawa et al., 2017 J Physiol.)

本日のトピック

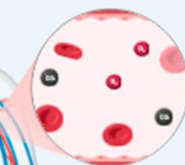
1. 健康・医療における性差
2. 医薬品副作用における性差について
3. 心毒性における性差
4. 薬剤使用に関わる身体性の性差の理解へ

経口薬の薬物動態における性差の要因

A. Administration

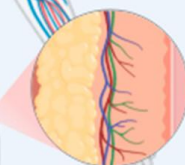


分布



血清アルブミン

♀ > ♂



体脂肪率

♀ > ♂

排泄

GFR

♀ < ♂

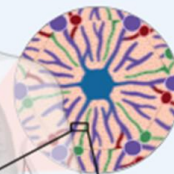
腎クリアランス

♀ < ♂

Kidneys



Liver

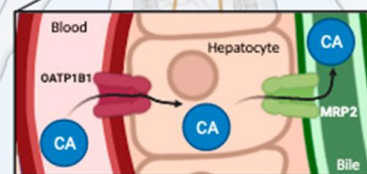


取込トランスポーター

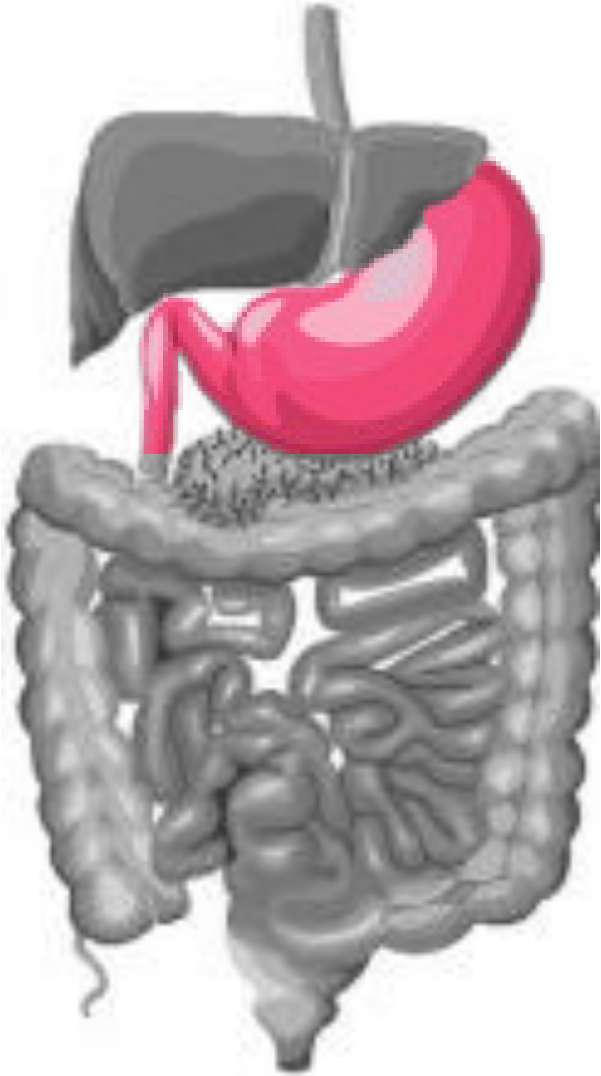
♀ = ♂

排出トランスポーター

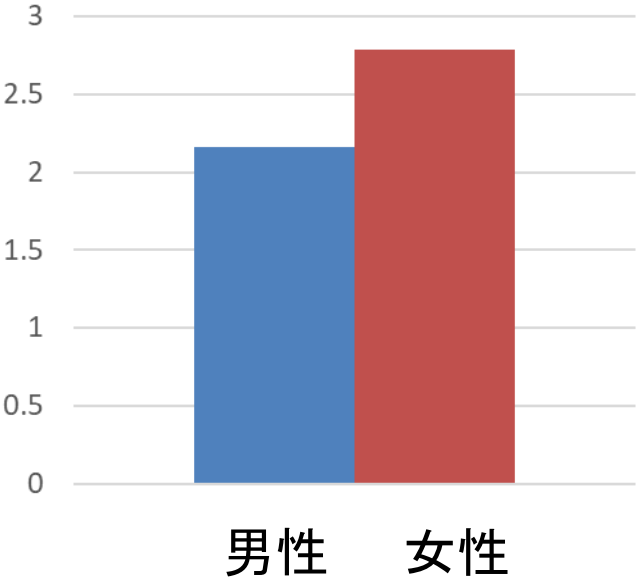
♀ < ♂



薬物動態に影響する身体的な性差



空腹時の平均胃pH



Feldman & Barnett,
Digestive diseases and sciences, 1991

	pH ↑	吸収効率
弱酸性薬物	イオン型↑	↓
弱塩基性薬物	非イオン型↑	↑



	例	吸収効率
弱酸性薬物	アスピリン等	男性 > 女性
弱塩基性薬物	キニジン等	男性 < 女性

胃排出時間 (GET)

成人男性 < 成人女性

※閉経によりGET↓

薬物動態に影響する身体的な性差

➤ 消化管通過時間： 女性 > 男性

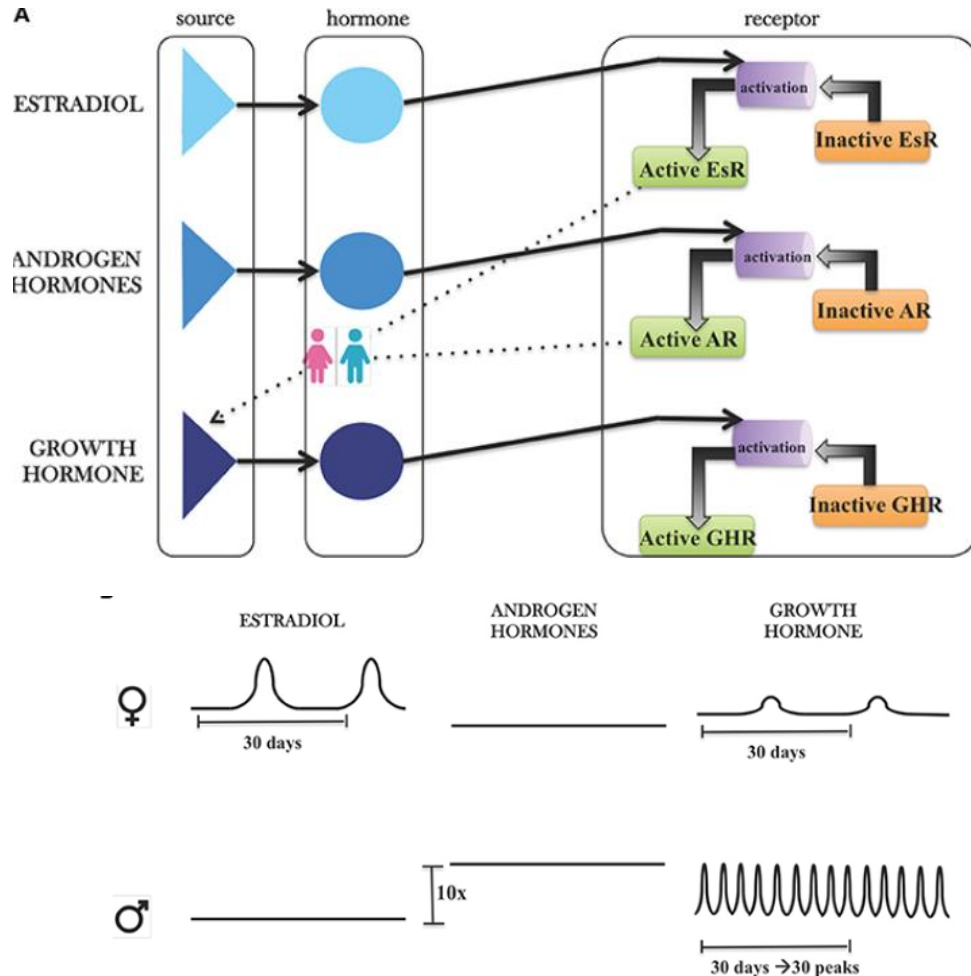
空腹時投与に比べ食後投与で吸収率が低下する薬物は、女性は男性より食後の時間を空けて服用する必要がある。

持続放出剤形の全消化管滞留時間が長くなり、女性での薬物吸収が高くなる可能性がある（例：ジルチアゼム）。

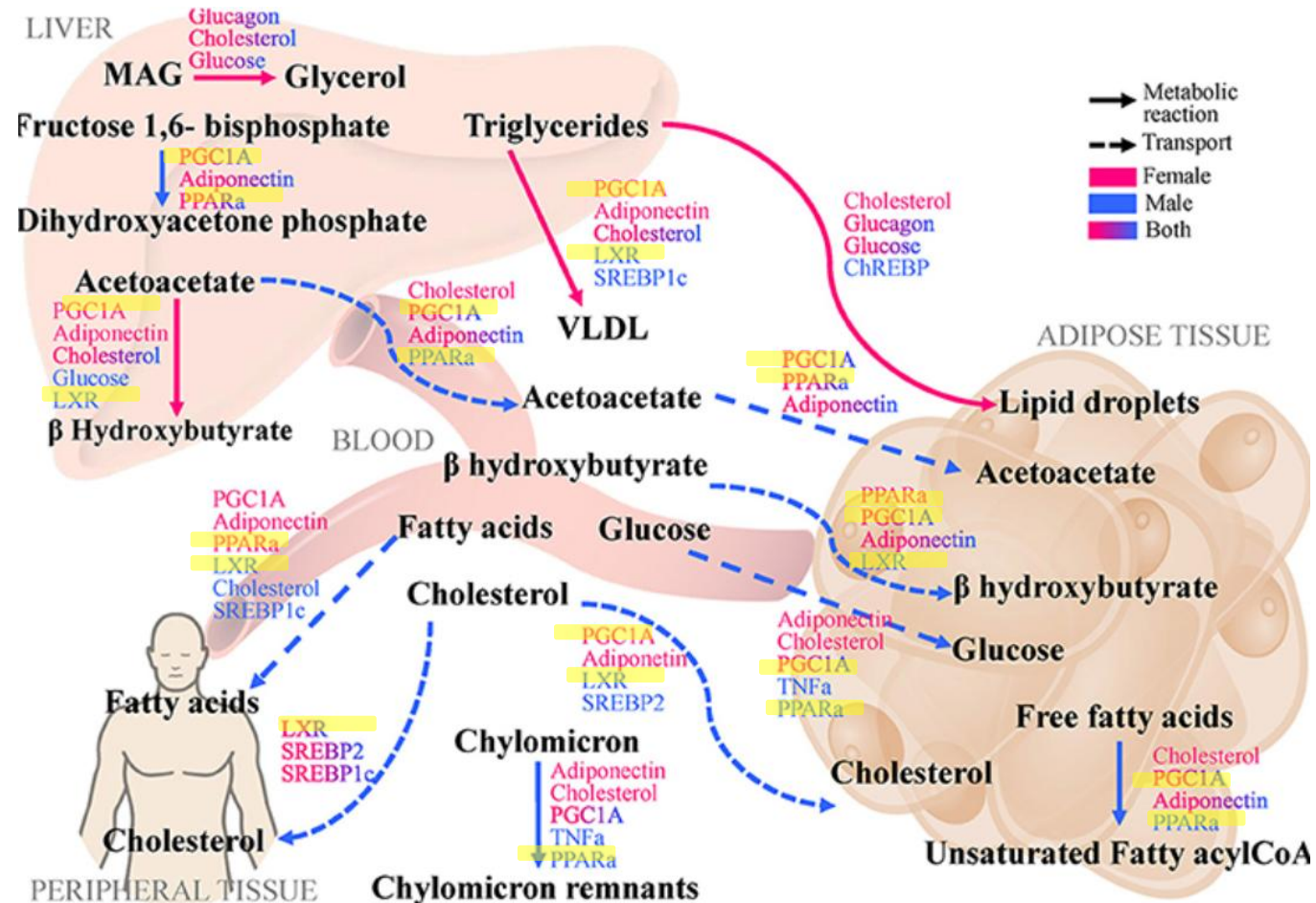


肝臓における性差 (NAFLDの性差の理解) *in silico*モデルLiverSex

モデル構築



C57BL/6マウスの文献および実験データからの検証結果



細胞レベルの機能にも男女差！



Cell sex matters

Male and female cells can behave differently – it is time that researchers, journals and funders took this seriously, says Elizabeth Pollitzer.

(August 1, 2013, Nature vol.500, p23-24)

機序) X染色体不活性化 ～遺伝子量補償機構～

X染色体関連疾患と性差

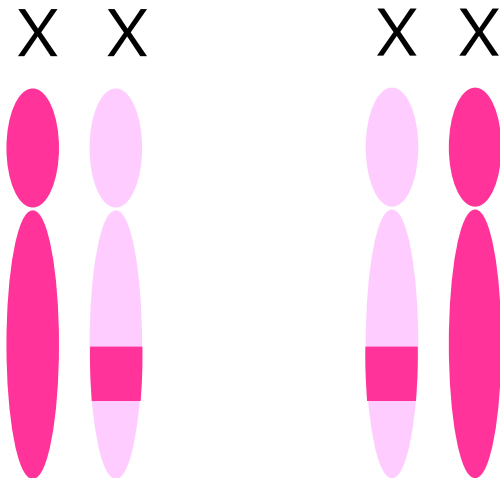
Escape from X inactivation:

X染色体の不活化を免れる遺伝子の存在

男性



女性



一般的に女性の方が症状が深刻
(例：全身性エリテマトーデス)

XCI escapeの論文例

TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells

免疫細胞ではTLR7遺伝子がX染色体の不活化を免れる。

Mélanie Souyris¹, Claire Cenac¹, Pascal Azar¹, Danièle Daviaud¹, Astrid Canivet¹, Solange Grunenwald², Catherine Pienkowski³, Julie Chaumeil⁴, José E. Mejía¹ and Jean-Charles Guéry^{1,*}

Science Immunology 26 Jan 2018:
Vol. 3, Issue 19, eaap8855
DOI: 10.1126/sciimmunol.aap8855

SLE患者の男女比 **1 : 9**
(20～40歳に好発)

従来は...
↑

性ホルモンの関与？

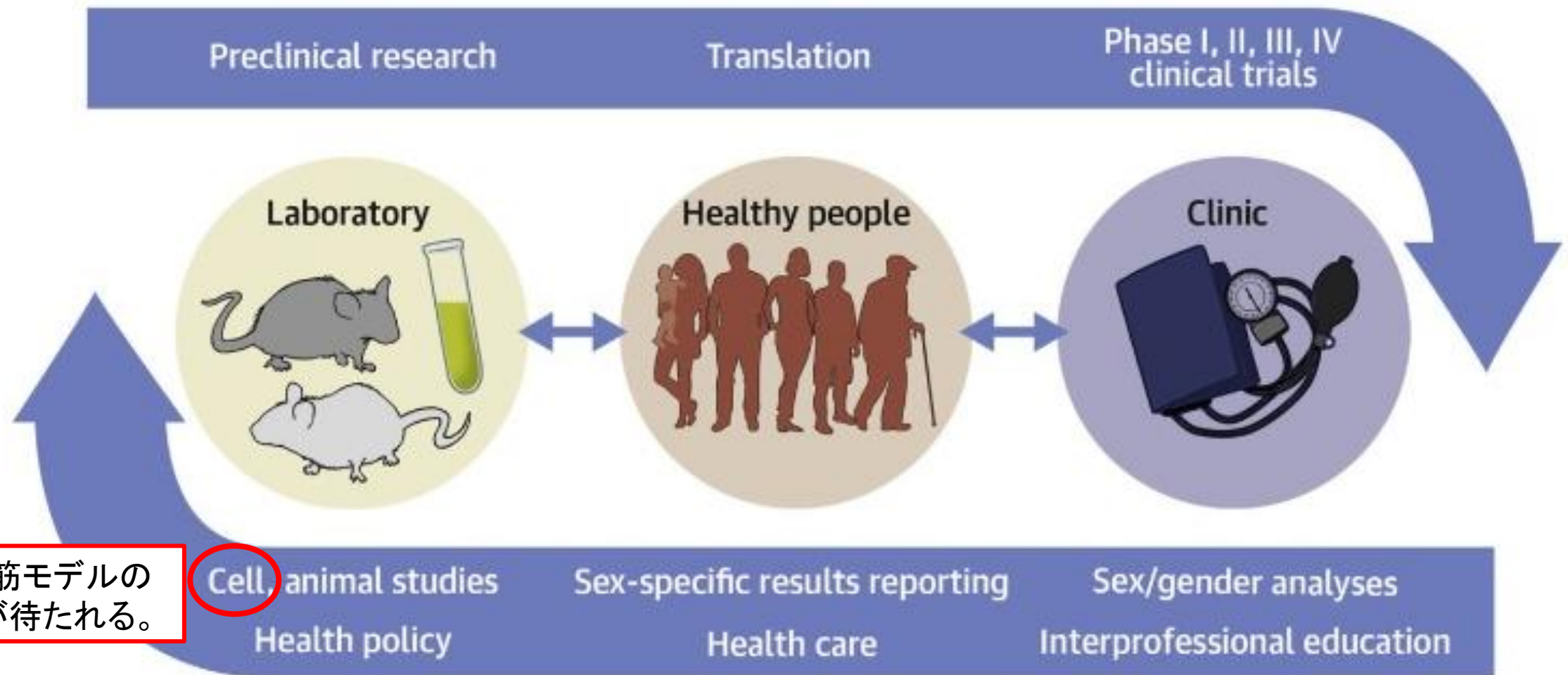
← 矛盾！

XXYの男性でも
発症率が高い。

→ TLR7がXCIを
免れていた。

薬物治療における性差研究の流れ

CENTRAL ILLUSTRATION: Sex and Gender Influence Cardiovascular Health at Every Level



ヒト心筋モデルの構築が待たれる。