

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06717

研究課題名（和文）切迫流・早産治療薬リトドリンのキラル製剤開発による新生児低血糖症の回避戦略

研究課題名（英文）Strategies for preventing neonatal hypoglycemia by creating a chiral formulation of the drug ritodrine for treating impending and preterm miscarriage.

研究代表者

落合 和 (Ochiai, Wataru)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40381008

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：現在、切迫流・早産治療薬リトドリンは、新生児への影響や母体への副作用が多い。本研究では、副作用の原因として、リトドリンが（±）体であることに着目し、その悪影響を軽減することを目的とし、胎児中へ移行した（±）体のリトドリン濃度を測定することで、母体から胎児への移行性や代謝能を評価した。さらに、本研究では、薬理活性の強い（-）体のみのリトドリンを妊娠マウスに投与し、その胎児動態を解析したところ、（-）体リトドリンは母体に対して低用量の投与が可能であり、新生児の血糖値の低下を軽減することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

切迫流・早産治療薬の妊婦に対して処方されているリトドリンは、新生児への影響や母体への副作用が多いなどの報告があることから、先進国ではリトドリンは使用されなくなっている。本研究では、副作用の報告が多い原因として、リトドリンが（±）体であることに着目した。（±）体のリトドリンのうち薬理活性の強い（-）体リトドリンのみを合成し、薬の投与量そのものを低下させることができることが明らかとなった。さらに、（-）体リトドリンをリボソーム化することで、母体から胎児へと移行しにくい製剤化の方法を見出した。

研究成果の概要（英文）：Currently, the drug ritodrine used to treat imminent and premature miscarriage has numerous adverse effects on both the neonate and the mother. The current study is centered on evaluating the impact of ritodrine on the body and aims to minimize adverse effects by measuring the transfer of ritodrine from mother to fetus and assessing its metabolic capacity. In this study, pregnant mice were given the pharmacologically active form of ritodrine (-)-ritodrine, and the fetal kinetics were analyzed. The results suggest that (-)-ritodrine can be given to pregnant mice at lower doses, reducing neonatal hypoglycemia.

研究分野：薬物動態

キーワード：リトドリン 切迫流・早産治療薬 胎児薬物動態

## 1. 研究開始当初の背景

我が国では、晩婚化に伴い、出産年齢が年々上昇し続けている。一般に、高齢出産では、切迫流・早産のリスクが高まる。そのため、妊娠 16 週（妊娠中期）以降の妊婦に切迫流・早産の兆候がみられると、第一選択薬リトドリン（ $\beta_2$  受容体作動薬）による治療が開始される場合が多い。

一方、欧米では、リトドリン投与量の増大に伴って、子宮以外の臓器や胎児で  $\beta_2$  及び  $\beta_1$  受容体刺激作用（副作用）が顕著となり、承認中止となった。リトドリンの作用部位は  $\beta_2$  受容体の発現している子宮であるが、肝臓や心臓にも  $\beta_2$  受容体が発現している。リトドリンの投与によって、母体の肝臓での糖新生が亢進して、血中のグルコースが増加し、胎児へと移行して、胎児のインスリン分泌が亢進する。その後、出産によって母体からのグルコースの供給が絶たれると、新生児のインスリン分泌が過多となり低血糖症となる。また、リトドリンの投与量が多くなると弱かった  $\beta_1$  受容体刺激作用が強く現れるようになり、その他の副作用にもつながる。つまり、ラセミ体のリトドリンの使用が投与量の増大を招き、副作用の原因となっている。

## 2. 研究の目的

本研究は、子宮筋収縮抑制作用の強い(-)体リトドリンを妊娠中期のマウスに投与し、胎児動態を解析することで安全性を検証する。最終的に、「妊婦への投与量を極限まで削減し、新生児低血糖症の原因となる肝臓での  $\beta_2$  受容体刺激作用や胎児が暴露される薬物量を減らすこと」を目的とする。そのためにまず、既存のリトドリンを用いるのではなく、有効性・安全性の優れた(-)体リトドリンのみを合成して投与することで、新生児低血糖症を回避する。さらに、リトドリンの投与量の増大に伴う  $\beta_1$  受容体依存的な副作用の回避を試みる。

## 3. 研究の方法

妊娠中期マウスに(-)体-及びラセミ体(±)リトドリンを投与し、 $\beta_2$  受容体刺激作用とそれぞれの胎児動態を比較解析する。次年度以降は、新生児低血糖症を回避できる(-)体-リトドリンの投与量を設定する。さらに、(-)体-リトドリンのリポソーム化で、胎盤を透過しにくい安全な製剤の開発に繋げる。

### 1) (-)体-リトドリンの投与量の最適化

臨床投与量で用いられるリトドリン（ラセミ体）とその半分または 1/4 量の(-)体-リトドリンを妊娠中期のマウスの静脈内に単回投与して、子宮収縮抑制作用と肝臓のアドレナリン  $\beta_2$  受容体の刺激作用を下流分子の活性化を指標に投与量を設定する。

### 2) (-)体-リトドリンの単回投与時の母体および胎児動態の詳細解析

(-)体リトドリンを妊娠マウスの静脈内に 1)の投与量で単回投与し、その後、経時的に胎児を取り出し、胎児血液及び各臓器中のリトドリン及びグルコース濃度を測定し、(-)体-リトドリンの安全性の高い投与量を再度、検証する。

### 3) 新生児低血糖症の回避のための(-)体リトドリンの複数回投与時の投与量の最適化

(-)体リトドリンの投与量を 1)とその倍量、高用量（ラセミ体中の(-)体リトドリン量に相当）に設定し、妊娠中期のマウスに出産前日まで複数回投与し、胎児血液中のリトドリン濃度を測定するとともに、グルコース濃度を指標に投与量を最適化する。

### 4) (-)体-リトドリンのリポソーム封入率の最適化と妊娠初中期での胎児動態の解析

(-)体リトドリンのリポソーム封入を最適化し、妊娠初中期その胎児動態の解析を行うことで、早期投与の可能性について評価する。

また、(-)体-リトドリンのリポソーム化は、投与量だけでなく、投与回数も減らすことが可能である。

### 5) 母体から胎児中（あるいは新生児）へ移行したリトドリンの肝代謝能の評価

母体から胎児中へと移行したリトドリンは胎児の肝臓に移行するが、リトドリンを代謝できるかについては明らかにならなかった。本研究では、胎児および、新生児の肝臓でリトドリンの代謝を担う硫酸抱合酵素 Sulfotransferase1A member1 (SULT1A1) の発現量および肝臓における局在について解析を行った。

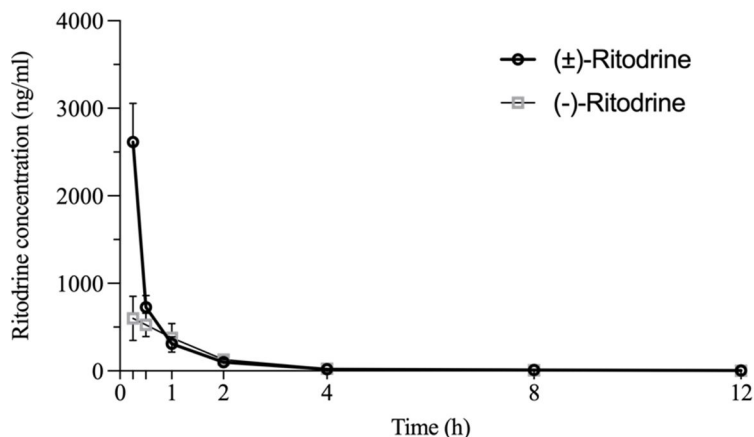
## 4. 研究成果

### 1) (-)体-リトドリンの投与量の最適化

(-) 体-リトドリンの投与量を(±) 体-リトドリンの臨床投与量をベースに最適な投与量を設定した。

## 2) (-) 体-リトドリンの単回投与時の母体および胎児動態の詳細解析

(±) 体-リトドリンを母体に投与し、リトドリンの胎児動態を母子の動態ともに明らかにした。さらに、薬理活性の強い(-) 体と(±) 体のリトドリンとを妊娠マウスに投与し、その胎児動態を解析したところ、(-) 体リトドリンは母体に対して低用量の投与が可能であることが明らかとなった。本研究から、(-) 体リトドリンは母体への投与量を減らすことが可能であることが明らかとなった。

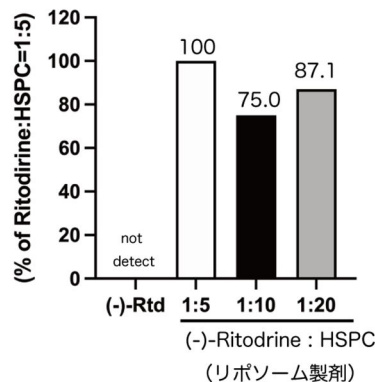


## 3) 新生児低血糖症の回避のための(-) 体リトドリンの複数回投与時の投与量の最適化

(-) 体と(±) 体のリトドリンとを妊娠マウスに複数回投与し、うまれてきた子供(新生児)の血糖値を測定したところ、新生児の血中グルコースの低下を軽減できる投与量を設定することがわかった。

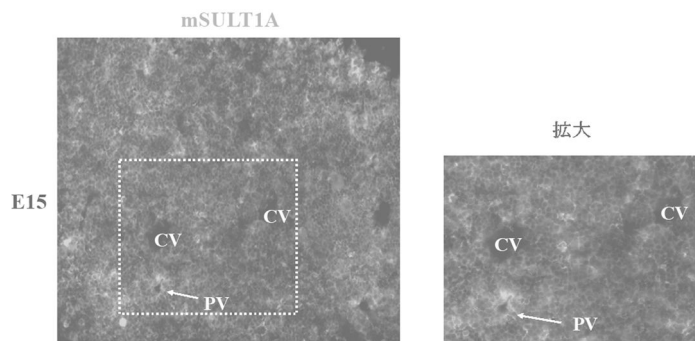
## 4) (-) 体リトドリンのリボソーム封入率の最適化と妊娠初中期での胎児動態の解析

(-) 体のリトドリンをリボソーム製剤化するにあたり、血中滞留性と子宮収縮抑制効果と安定性と効果でバランスが良いものを評価したところ、水素化大豆ホスファチジルコリン(HSPC)との最適な混合比率を明らかにした。さらに、最適化したリトドリンのリボソーム製剤を妊娠マウスに投与し、リトドリンの胎児動態を測定したところ、計測点のほとんどで検出限界以下であった。



## 5) 母体から胎児中(あるいは新生児)へ移行したリトドリンの肝代謝能の評価

胎児の肝臓で SULT1A1 を定量的 PCR 法で解析したところ、mRNA レベルでは、胎児の肝臓ではほとんど発現がみられないことが明らかとなった。しかしながら、胎児の肝臓切片を作成し、抗 SULT1A1 抗体で免疫組織化学染色によって解析したところ、胎児期の肝臓でも中心静脈周囲の肝細胞に SULT1A1 の発現が強く門脈へと近づくにつれてその発現が弱まる発現濃度勾配(zonation 構造)があることがわかった。成体の肝臓に比べてその発現は弱いものの、胎児期の肝臓においても特定の肝細胞には SULT1A1 の発現がみられるが、その量はきわめて低いことが明らかとなった。



た。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------