

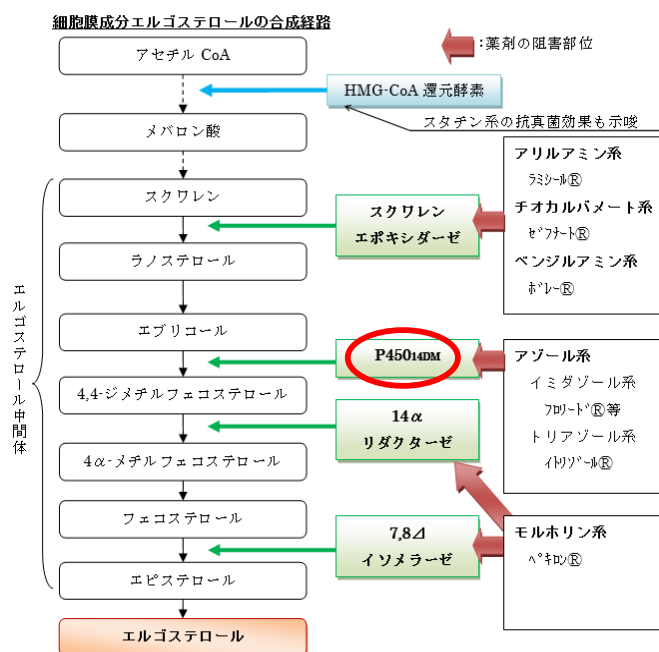
チトクロームP450



先日、第一類医薬品**フレディCCクリーム®**の学習会をしていたのですが、主成分の**イソコナゾール**の作用が真菌の重要な細胞膜成分**エルゴステロール**の合成阻害によるという話をしました。エルゴステロール合成過程には何ステップもあるのですが、その途中に**チトクロームP450**が関与する部分があり、そこがイソコナゾールなどの**アゾール系**抗真菌薬が阻害する部位になります。

1) エルゴステロールの合成経路

- 右図はSAFE-DI薬効シリーズ「皮膚真菌症(2008年)」の図を基にして作成したエルゴステロールの合成経路です(学習会時に示した図)。現在該当記事は掲載されていませんが、今でも概ね正しいと考えられます。
- 動物細胞膜の重要な構成成分**コレステロール**はメバロン酸から別経路で合成されますから抗真菌薬は人の細胞膜には悪さはしないと考えるべきです。
- 合成経路の中間付近に**P450_{14DM}**という酵素がありますが、これをアゾール系抗真菌薬が阻害します。つまり薬物代謝酵素チトクロームP450の仲間を阻害することになります。別名**ラノステロール-14 α -脱メチル酵素**とも呼ばれているので場所的にはラノステロールとエブリコールの間になりそうですが、該当資料ではその次のステップになっています。他の薬理学の本を見ても同酵素を阻害してラノステロール以降の反応をストップするのは確かなようです。



2) チトクロームP450の分子多様性

- チトクロームP450(CYP)は**薬物代謝酵素**として有名で主に**肝臓**で多く発現し、薬物代謝関連では**小腸**にも存在し、さらに**腎臓**や**肺**、**その他の組織**にも多少存在しており薬物代謝以外の働きもしています。アミノ酸組成の異なる多種類の亜型が存在しており、74個のCYP遺伝子が報告されています(ラング・デール薬理学)。
- 遺伝子の相同性から40%以上の相同性があるグループを**ファミリー**と呼び**数字**で、55%以上の相同性のあるグループを**サブファミリー**と呼び**アルファベット**で、さらに**個々の**酵素蛋白質を区別するために**数字**を付けて表します。例えばCYP3A4はファミリーの3に属し、その中のサブファミリーのAに分類された中の4番目の酵素になります。ちなみに、ほとんどの薬物代謝に関係する重要なファミリーは**1~3**とされています(本ニュース301号参照)。
- 薬物代謝以外の作用としては、ステロイドホルモンの合成やプロスタグランジンの合成の一部に関与

することが知られていますし、前述の真菌エルゴステロール合成過程にある P 4 5 0_{14DM}も該当します。さらに副腎由来の男性ホルモンを女性ホルモンのエストラジオールに変換する**アロマターゼ**も実は CYP の仲間では別名 **CYP 1 9 A 1** とも呼ばれています。

3) イソコナゾールは他の CYP に影響を与えないのか？

学習会では対象となる真菌類特有のエルゴステロールと人のコレステロールはその合成過程が違うのでイソコナゾール外用薬を利用しても人には、ほぼ悪さをしないはずと解説しましたが、本当はどうでしょうか？人のコレステロールは7割が肝臓で合成され、残りは食事由来と言われています。肝臓でのコレステロール合成に、たとえばマイナーな他の CYP ファミリーが関与し、かつイソコナゾールがそれを阻害するとしてもイソコナゾールは外用薬しかありませんから、吸収されて肝臓へ到達する量は微量で合成阻害にまで影響は及ぼさないと考えられます。外用薬では他の CYP への影響が分からないのであれば、**内服薬や注射薬**で P 4 5 0_{14DM}を阻害する製品に注目して、他の CYP に影響があるかどうかを添付文書から調べてみましょう(次表)。いずれも相互作用の多い薬ですが阻害する CYP の分子種は限定的なようです。

成分名	商品名・剤型	代謝酵素	阻害する酵素	備考
イトラコナゾール	イトラゾール内・注	CYP3A4	CYP3A4	P 糖蛋白阻害も強い
ミコナゾール	フロート注	?	CYP3A、2C9	
フルコナゾール	ジフルカン内・注	?	CYP2C9、2C19、3A4	
ホスフルコナゾール	プロジフ注	?	CYP2C9、2C19、3A4	フルコナゾールのプロドラッグ
ボリコナゾール	バイエント内・注	CYP2C9、 2C19、3A4	CYP2C9、2C19、3A4	

さらに「**医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(2013年) ; 厚労省**」と突き合わせてみると次のような各 CYP への阻害作用が分かりました。

CYP 3 A 4 : (強い) イトラコナゾール、ボリコナゾール

CYP 2 C 9 : (強い) ミコナゾール **(中程度)** フルコナゾール、ミコナゾール **(弱い)** ボリコナゾール

CYP 2 C 1 9 : (強い) フルコナゾール、ボリコナゾール

CYP 2 C 8 : (弱い) イトラコナゾール

理由は分かりませんが2カ所に記載されています

強弱の定義：(強い)相手薬 AUC を 5 倍以上上昇、(中程度)相手薬 AUC を 2 倍以上 5 倍未満上昇、(弱い)相手薬 AUC を 1. 2 5 倍以上 2 倍未満上昇。

4) まとめ

アゾール系抗真菌薬は P 4 5 0_{14DM}に加えて塩基配列が定義上 4 0 % 以上で同じ CYP ファミリー **2 C と 3 A** の 3 つにしか阻害作用を示さないのが、多くの CYP 間でも酵素への選択性が高そうに思えます。しかし、ほとんどの治療薬が **ファミリー 1 ~ 3** で代謝されるため阻害効果もその範囲でしか調査されていないとするならば、他の多くの CYP ファミリーへの抗真菌薬の影響は未知と言えます。つまり **薬物代謝以外で活躍している他の少数派 CYP ファミリー** に対して阻害作用を示し、何らかの **原因不明の副作用** を発生させている可能性があるかもしれません。(終わり)

【余話：チトクローム P 4 5 0 の P 4 5 0 とは】

P は pigment(色素)、4 5 0 は電磁波の波長 450nm で、この酵素に電磁波を当てた時に波長 450nm 付近で最大の吸収があることに由来します。450nm は **青色** に相当するので跳ね返って見える色はより波長の大きな **赤系統** 中心の色になります。見た目がピンク色に近いので P は pink の P だとする俗説もあるそうです。因みにこの色と波長の関係は美術の授業で習った **補色** の根拠にもなるそうです。