

## CYP17阻害薬



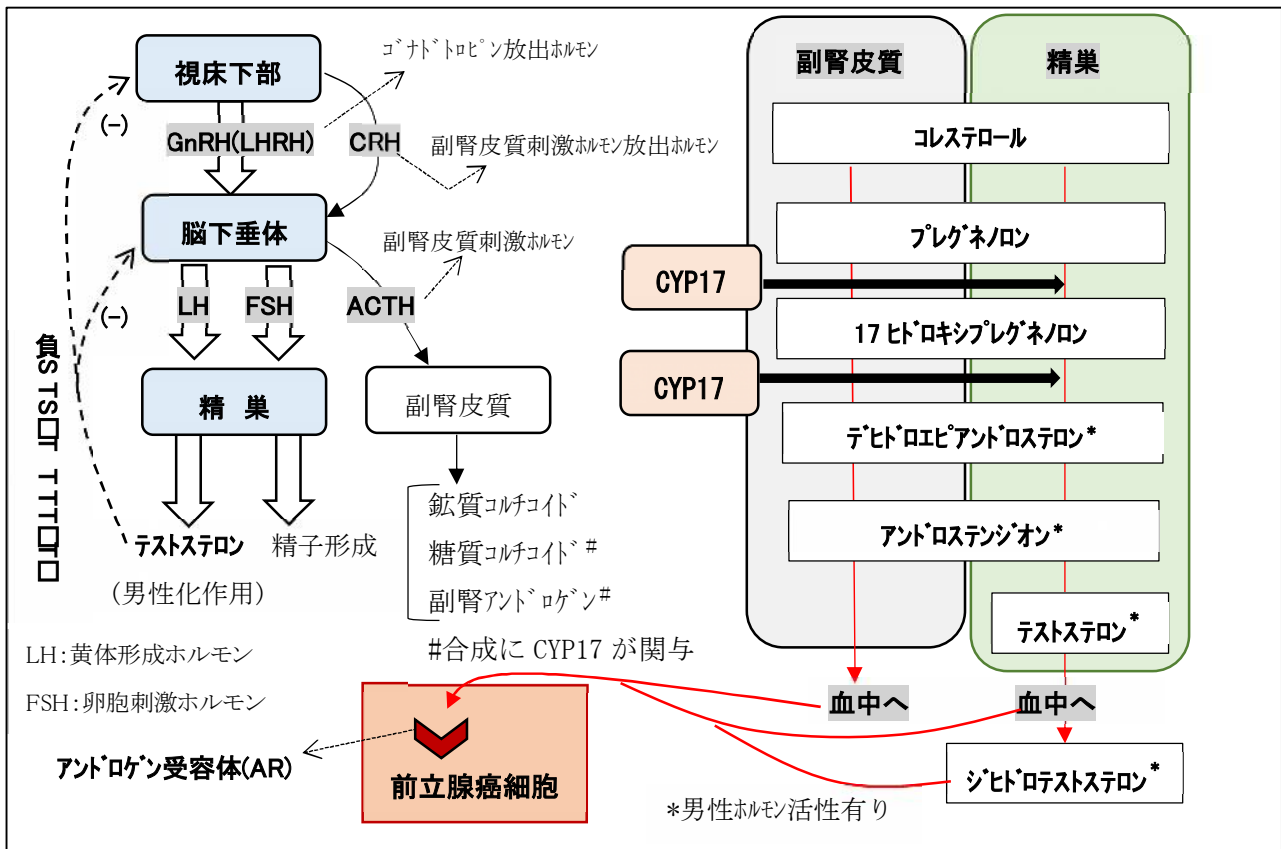
本ニュース 402 号に引き続き前立腺癌治療薬の話題になります。症例検討をしていると同様の疾患症例が数年単位で巡ってきますが、そのたびに新しい薬が出てくるため準備する側としては大慌てになります。とは言え、今回取り上げるのは 2014 年に発売されたホルモン療法の薬(アビラテロン酢酸エステル; ザイティガ®錠)で、その後も前立腺癌の薬は出てきていますので特に新しい薬とは言えないのですが作用機序が CYP17 を阻害するという今のところ唯一無二の機序なので取り上げてみました。

### 1) ホルモン療法の位置付け

前立腺癌は男性ホルモンによって分化・増殖する癌のため、男性ホルモンの作用を抑えることが治療法の一つになります。アンドロゲンとは副腎由来のアンドロステンジオンなどや精巣由来のテストステロン、さらに活性化されたジヒドロテストステロンといった男性ホルモンの総称になります。

これらの男性ホルモンは前立腺癌細胞の細胞質に存在するアンドロゲン受容体(AR)に結合し複合体を形成することで核内に取り込まれ、DNA 転写が促進され最終的に癌細胞の増殖に関与していきます。この男性ホルモンの働きを阻止するのがホルモン療法であり、それに利用される薬が今回取り上げる薬になりますが、二つの大きな系統に分かれます。一つは視床下部-脳下垂体-精巣というホルモン機構の大きな流れを阻害(内科的去勢)する方法と、今一つは末梢の男性ホルモンの作用自体を阻害する方法(前号の抗アンドロゲン薬も含む)です。

以下は視床下部-脳下垂体-精巣経路(左)とアンドロゲンの合成過程(右)の概略図になります。



## 2) CYPについて

今さらですが CYP とはチトクローム P450 という薬物代謝酵素を現わす略号です。様々な分子種が存在しており体内存在量が最も多いのが CYP3A4 ですが、本ニュース 394 号で真菌の細胞膜成分エルゴステロールはチトクローム P450<sub>14DM</sub> を介して合成されると紹介したようにチトクローム P450 自体は体内で薬物代謝以外にも様々な反応を示していることが分かります。定義としては活性中心に鉄を含むヘム構造をもち、450nm の波長付近で最大吸収をもつ主に物質の酸化に関係する様々な酵素の総称と言えるでしょう。要するに CYP17 も有名な CYP3A4 や 2C9、2C19 などの親戚筋にあたる酵素になります。

## 3) CYP17の存在場所と副腎皮質生まれのステロイド3種

代表的な男性ホルモンのテストステロンは精巣で合成されますが、前立腺癌細胞でも合成されます。またテストステロンの前駆体で、男性ホルモン活性をもつアンドロステンジオンは副腎皮質でも合成されます(いわゆる副腎アンドロゲン)。前図右に示したように CYP17 は精巣、副腎皮質、前立腺癌細胞に存在し、副腎アンドロゲン合成や精巣などでのテストステロン合成に関わっています。

副腎皮質は三層構造になっており外側から内部に向かうそれぞれの層(球状層→束状層→網状層)で鉱質コルチコイド(アルドステロン)、主に糖質コルチコイド(コルチゾール)、主に副腎アンドロゲン(アンドロステンジオン)が合成されます。この中で CYP17 は副腎アンドロゲンの合成だけでなく、糖質コルチコイドの合成にも利用される一方、鉱質コルチコイドの合成には関与していません。

副腎皮質では実は中間体も含め 30 種類以上のステロイドが合成されています。

## 4) アビラテロン酢酸エステル(ザイティガ®)の作用

アビラテロン酢酸エステルは体内ですぐに活性体アビラテロンに変化して CYP17 を不可逆的(CYP17 のヘム鉄と結合)に阻害しますが、前述したように副腎皮質では副腎アンドロゲンの合成抑制ばかりでなく糖質コルチコイドのコルチゾール合成も抑制します。血中のコルチゾール量が減少すると上流組織である脳下垂体に対して正のフィードバック機構が働き、脳下垂体から ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)の分泌が促進され副腎皮質に作用して、3種類のステロイドを増やす方向に働きます。ところがアビラテロンによって CYP17 は抑制されているため、その影響を受けない鉱質コルチコイド(アルドステロン)が相対的に増えてきます。そして、その重大な副作用である「低カリウム血症」がでてきます。さらに高血圧や浮腫などもでてくるようになります。そのため正のフィードバックが起こらないように糖質コルチコイドのプレドニゾロン併用が推奨されています。ただ「ガイドン生理学 2018 年」によれば「アルドステロンを合成する球状層は主にアンジオテンシン II や細胞外 K<sup>+</sup>濃度で制御される」と記されていますが、ザイティガ®の添付文書を見る限り、実際には ACTH でもある程度は制御されるようです。

アビラテロンと副腎皮質で合成される三大ホルモンの構造式を下記に示しますが良く似た構造をしています。いずれも最終産物なので CYP17 が直接関与するのはコルチゾールとアンドロステンジオンの中間物質になりますが、最終産物を見る限りアビラテロンで合成が阻害されないアルドステロンと合成が阻害されるコルチゾールの構造が酷似しています。CYP は構造に対してはゆるい特異性とは言われますが、わずかな違いも見逃さないこだわりのある性格もあるようです。(終わり)

