

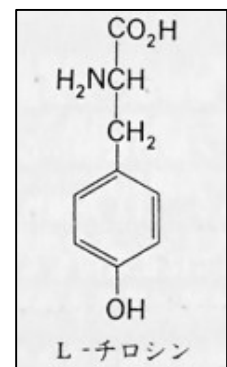
チロシンキナーゼ阻害薬

私の病院薬剤師時代の抗がん剤といえばアルキル化薬、代謝拮抗薬、抗がん性抗生物質、植物由来アルカロイド等が中心に使われていましたが、近年ではチロシンキナーゼ阻害薬、mTOR阻害薬、プロテアソーム阻害薬などの分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬等の多種類の薬剤が増えてきました。

薬局薬剤師向けに学習会をする際も、どこを切り取って短時間で説明すれば良いのか苦勞した覚えがありました。今回とりあげるつもりでチロシンキナーゼ阻害薬にしても手元の書籍によると42種類もあります。今回は内服薬が多いチロシンキナーゼ阻害薬について私自身の復習をしてみます。

1) まずチロシンキナーゼとは

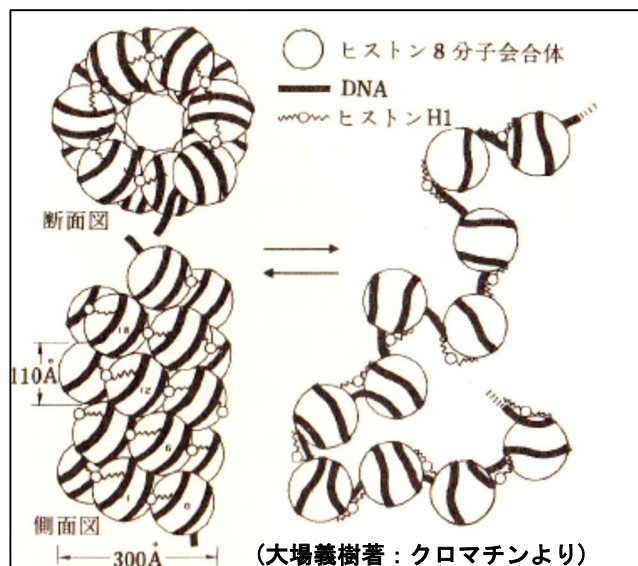
チロシンとはアミノ酸の一つ(右図)で、キナーゼはリン酸化酵素ですからタンパク質の中に含まれるチロシン残基をリン酸化する酵素になります。リン酸化される位置は図の一番下のOH基で、リン酸は生理的条件下では負電荷になりますからリン酸化されたタンパク質はより負に帯電された状態になります。チロシンキナーゼとがん化の非常に簡単な説明をするならば、なんらかの原因で細胞表面にある**変異した受容体**が刺激を受けると細胞膜を通して一体化した細胞内にあるチロシンキナーゼ部分が活性化されて、他の非活性型のチロシンキナーゼの中にあるチロシンをリン酸化し非活性型を活性型に変換して、さらに別の非活性型チロシンキナーゼを



活性型に変換するリン酸化反応が無秩序かつ連鎖的に続き核内のDNA周辺にまで影響を与えて細胞を異常な分裂に導き、がん化に至ります(実際はセリンやトレオニン等もリン酸化される場合もあります)。チロシンキナーゼ阻害薬はこの一連の流れをストップするため抗がん作用が期待できます。また癌の種類によって対象とするチロシンキナーゼが異なるため、これまでの抗がん剤が正常細胞も含めたがん細胞非選択的に作用していましたが、これらのチロシンキナーゼ阻害薬は比較的がん細胞選択性が期待できます。しかし、逆にこれまで想定されていなかったような副作用も報告されています。

☛がん化に限らずリン酸化反応は体内の正常な機能に大きく貢献しています。たとえばインスリンが筋肉細胞表面のインスリン受容体に結合すると細胞内部で連鎖的なリン酸化反応が起こりブドウ糖運搬体4 (GLUT4)を細胞表面に移行させて血液中のブドウ糖を細胞内に引き込む作用や筋肉の収縮や弛緩にもリン酸化と脱リン酸化が関係しています。

☛がん化にも関係するかもしれないDNAレベルの話をするると五炭糖に塩基が結合したものがヌクレオシドで、そのヌクレオシドのリン酸エステルをヌクレオチドと呼び、このヌクレオチドの繰り返し構造でDNAが構成されます。さらにDNAの二重らせん構造は4種類ある塩基の2組同



士の水素結合で維持されます。またリン酸部分は負電荷を持っていますから正電荷をもつヒストンと呼ばれる塩基性タンパク質がDNAと電氣的に結合してDNAは、球状になったヒストンに巻き付いた形(クロマチン構造：前図下)をしてDNAの複製や転写ができないようにしています。ここでヒストンの一部がキナーゼによってリン酸化されるとヒストンが負電荷となりDNAの負電荷と反発しあって隙間ができ他のタンパク質(例えばDNA合成酵素やRNA合成酵素など)がDNAにアタックしやすくなります。そしてアタックするタンパク質がRNA合成酵素であればmRNAが合成され、引き続き新しいタンパク質ができてきます。正常な状態であればタンパク質合成の促進と抑制が制御されています。しかし、なんらかの原因でがん化した細胞の場合は、この過程でできた新しいタンパク質ががん細胞を増殖する方向にだけに働きかけてがん細胞が異常に増殖していきます。

それにしても生命の根源になる多くの部分に、なぜリン酸化が関係しており、さらに生物がこの地球で生物が生まれてから数十億年の間、何故リン酸化反応を根源にしたのか不思議でなりません。

2) ゲフィチニブ(イレッサ®)について

ここではチロシンキナーゼ阻害薬の作用機序を使用頻度がおそらく高いであろうゲフィチニブで簡単に説明してみたいと思います。本剤は「**EGFR遺伝子変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺がん**」に適応をもっています。正常な上皮成長因子受容体(EGFR)キナーゼは細胞の成長や細胞分裂など正常な機能に重要なリン酸化酵素で、**上皮成長因子(EGF)**がその受容体を刺激すると細胞内にリン酸化の連鎖反応がおこり正常なDNAの遺伝子発現につながります。しかし何らかの原因でEGFR遺伝子に変異が生じて**異常な受容体**ができるとリン酸化反応が制御できなくなり、常にDNAの発現を促して細胞が異常に増殖してがん化につながります。ゲフィチニブ(イレッサ®)のインタビューフォームの作用機序部分をみると詳細な図で機序が紹介されています。細胞膜に埋め込まれた異常なEGFRの細胞外部分に2量体になった受容体と細胞膜を貫く部分を通じて細胞内部には2量体になったチロシンキナーゼ部分が描かれています。さらにその先には何種類ものリン酸化酵素の経路が描かれ最終的に核内のタンパク質をリン酸化して、がん化に関連するタンパク質を合成する経路が描かれています。このがん化に関連するタンパク質合成には前述したDNAとその周囲を固めるヒストンなどの核タンパク質の相互作用が関与していると思われます。ゲフィチニブは最初の二量体受容体のキナーゼ部分を阻害する機序をもち細胞増殖の抑制、血管新生の抑制、アポトーシスの促進に作用していきます。

【ゲフィチニブの薬理作用に基づく薬理作用に基づく副作用について】

薬理作用に基づく副作用としては、どこの臓器に**EGFRが多いか**に依存します。EGFRは特に**上皮細胞**が盛んに再生する臓器に多く存在しています。たとえば皮膚の角化細胞、気管や肺胞の上皮細胞、消化管の上皮細胞、腎臓の上皮系細胞、(再生)肝細胞、子宮内膜・卵巣上皮細胞および精巣の一部、唾液腺や膵臓などの腺組織などにあります。それらに対応するゲフィチニブの添付文書での副作用で言えば**肺関連**では**警告と重大な副作用**に急性肺障害、間質性肺炎が記載。**皮膚**では**重大な副作用**として中毒性表皮壊死融解症、**その他の副作用**で皮膚乾燥、皮膚亀裂などが記載。**消化管**では**重大な副作用**で重度の下痢、脱水、消化管穿孔・消化管潰瘍などが記載。**腎臓関連**では**重大な副作用**に血尿、出血性膀胱炎、**その他の副作用**で蛋白尿などが記載されています。以上からゲフィチニブはEGFRが正常であろうが異常であろうが共通に阻害すると考えられます。

【ゲフィチニブの薬物動態関連について】

薬物動態関連では半減期30~41時間(36時間)、1日1回投与なので $24/36=0.7\leq 3$ で定常状態があり5半減期後の約**1週間後に定常状態**になります。C_{max}の**蓄積率**は計算上2.6倍ですが臨床試験ではC_{max}の値は無いものの**AUCでは2~5倍**でした。バイオアベイラビリティ59%、未変化体尿中排泄率4%なので腎排泄寄与率は $4/0.59=6.8\%$ で**肝消失型薬**と言えます(腎機能低下者への特段の注意はなし)。(終わり)