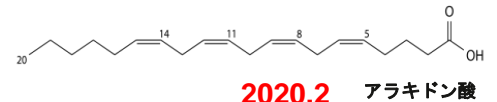




選択的 COX-2 阻害剤と心血管障害

アラキドン酸カスケード



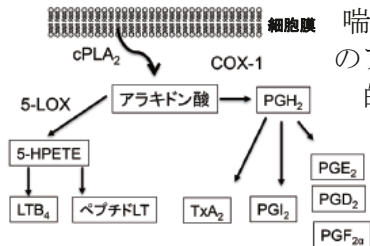
<https://l-hospitalier.github.io>

2020.2

感染対策の基礎知識

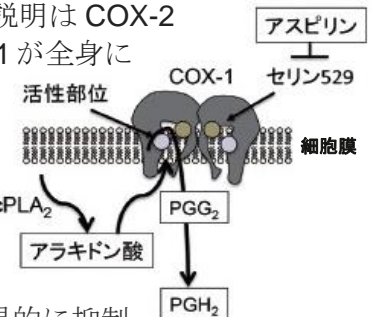
#227

【アラキドン酸カスケード】なぜ選択的 COX-2 阻害剤で心血管障害が多発したか、動物実験で予測不可能だったのか？ ヒトは各種炎症の疼痛や発熱など不快な症状を抑えるのに NSAIDs（非ステロイド抗炎症薬）を気軽に服用する。炎症はアラキドン酸カスケードが担う防御反応。アラキドン酸は細胞膜のリン脂質に結合している不飽和脂肪酸で細胞質ホスホリパーゼ A₂（左図 cPLA₂）がこれを遊離、膜結合酵素のサイクロオキシゲナーゼ（COX-1）によりプロスタグランジン（PGH₂）とロイコトリエン（LT、喘息、アレルギー）に変換。

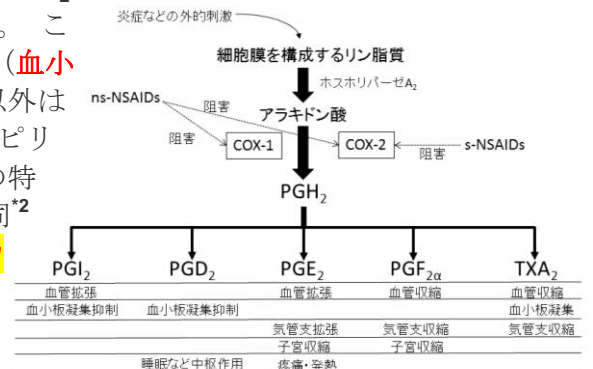


【COX-1、-2】COX には-1、-2、-3 のアイソザイムがあり COX-1 は恒常的に発現しているが（構成的：constitutional）、COX-2 は炎症で誘導される（誘導的：inducible）。PGH₂ は左図右下のように TXA₂ を含む PG に変換されるが「COX-2 阻害剤による死亡の多発は血管拡張作用があり血小板凝集を防ぐプロスタサイクリン（PGI₂）を阻害するが、COX-1 が触媒し血管収縮・血小板凝集をお

こすトロンボキサン A₂（TXA₂）産生を阻害しなかったのが原因」という説明は COX-2 が炎症で血管内皮や血管平滑筋に発現する inducible COX であり COX-1 が全身に（血小板にも）発現しているので、そうかなとも思うが COX の特異性に疑問が残る^{*1}。アラキドン酸は COX-1 のトンネル（右図）に入りセリン 529 で PGH₂ となり合成酵素やイソメラーゼの作用で PGE₂、



PGI₂（血管壁で合成、プロスタサイクリン、半減期 3 分）、PGF₂α、TXA₂（血小板で合成、トロンボキサン A₂、半減期 30 秒）に代謝される（右下図）。低用量の【アスピリン】はセリン 529 を不可逆的にアセチル化し COX-1、COX-2 とも抑制するが、低用量では COX-1 を特異的に抑制し PGH₂ 産生抑制により TXA₂ の合成を低下させる。PGH₂ 低下は同時に他のプロスタノイド産生も低下させ、胃腸障害などの原因ともなる。このため TXA₂ のみを阻害するトロンボキサン合成酵素（血小板表面の TXA₂ 受容体）を標的とする阻害剤（血小板以外はラマトロバン等）が期待されているが、これまでアスピリンを上回る薬剤は現れていない。COX-1 と COX-2 の特異性の違いについては十分なデータがない。ヒト相同^{*2}の COX を持つと思われるマウスの【ノックアウトマウス表現形】の研究で COX-1、COX-2 ノックアウトマウスが作成された。一方のノックアウトは他方の発現量を変えない。COX-1 ノックアウトは予想に反し寿命は正常。血小板凝集能は低下。オスの生殖能は正常。対照的に COX-2 ノックアウトの寿命は短く、3 週齢以降の死亡原因は腹膜炎や腎障害。メスは不妊で COX-2 は子宮内 PG 産生に関与と考えられる。オスの生殖能は正常。腎臓の異常は全例にみられ腎不全になる。炎症反応減弱は COX-1、-2 ノックアウト両方。この結果から COX-2 阻害はかなり重大な危険が伴う可能性がある？【NSAIDs】COX 阻害薬は抗血小板薬、抗炎症薬として使用される。NSAIDs には COX-1、-2 を阻害する非選択性（non-selective: ns-NSAIDs、ロキソニン等）と選択的 COX-2 阻害剤（selective: s-NSAIDs）がある。非選択的 COX 阻害薬は抗炎症に加え胃粘膜保護、腎機能維持、血小板凝集の PG 産生が抑制され、胃腸障害の副作用がある。一方選択的 COX-2 阻害薬は抗炎症が主で胃腸障害、消化管出血などの副作用は少ない。米国では COX-2 阻害薬ロフェコキシブ（バイオックス）で心血管系障害が多発、市場から回収された。セレコキシブ（セレコックス）など選択的 COX-2 阻害薬は心血管系の副作用を考慮すべき。



^{*1} 基本的な疑問点は ①普遍的に発現している COX-1 が血小板では TXA₂ を、血管内皮や血管壁では PGI₂ を産生するメカニズムは？ ②炎症により主に血管内皮、血管壁に誘導されて発現する COX-2 は COX-1 とどの程度異なるのか？「発現する場所が重要なのか、COX-1 と COX-2 の違いが重要なのか」という疑問。^{*2}「相同」は進化の起源が先祖と同一。