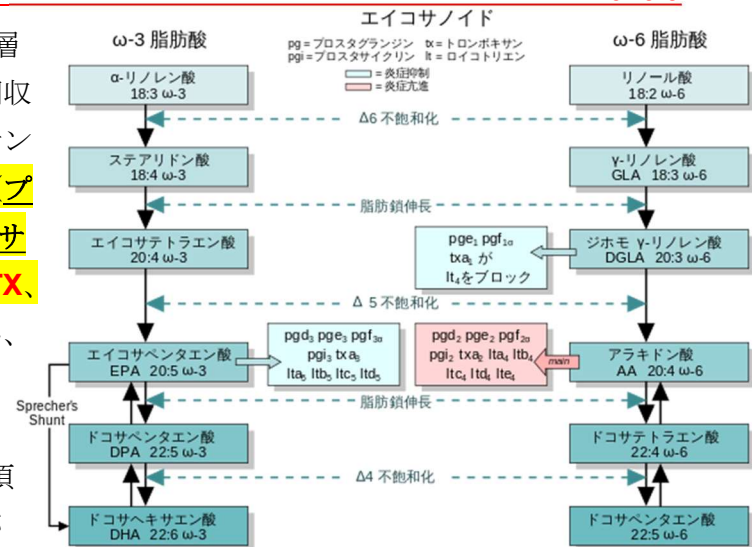


2016.9

動物の細胞膜はリン脂質*の2重層からなり、細胞が破壊されると回収される不飽和脂肪酸からエイコサン骨格を持つ強力な生理活性物質（プロスタグランジン:PG、プロスタサイクリン:PGI、トロンボキサン:TX、ロイコトリエン:LT）が合成され、これらをエイコノサイドと呼ぶ。

■食事の不飽和脂肪酸は炭素数 20 のアラキドン酸**（ω6 必須不飽和脂肪酸）が主で合成回路が

アラキドン酸カスケード。PGはM.W. Goldblattが1935年発見(腎動脈狭窄高血圧のH. Goldblattは別人)。アラキドン酸にシクロオキシゲナーゼ(**Cyclooxygenase, COX**)が作用するとアラキドン酸カスケードに入りPGG₂、PGH₂が合成され次いでPG系又はTX系の合成がはじまる。アラキドン酸にリポキシゲナーゼが作用するとロイコトリエン合成系でLTが合成される。■NSAIDsはCOX活性を阻害しアラキドン酸からのPGH₂合成を阻害、PGとTX合成を抑制する。COXにはCOX1とCOX2のサブタイプがあり、**COX1は全身組織で常時発現**しておりPGを産生して胃酸の分泌の抑制、止血、腎血流維持***など。**COX2は炎症により誘導される**酵素で炎症部位にPGを大量に産生し痛みを引き起こす。従来のCOX阻害剤(アスピリン、インドメタシリン、ロキソニン)は非選択的にCOX1、2を両方阻害するので抗炎症作用の他に胃潰瘍や腎障害の副作用がある。COX2選択的阻害剤セレコキシブが開発され米国で広く使用されたが**COX2阻害剤は心筋梗塞を増加**、突然死の原因となることが明らかになった。これは**COX2を阻害して血小板凝集を防ぐプロスタサイクリン(PGI)産生を阻害しながらCOX1が産生する血管収縮・血小板凝集を起こすトロンボキサン(TX)産生を阻害しない**のが原因。COX2選択的阻害剤のロフェコキシブは市場から撤退(ビオックス、日本未承認、セレコックスは販売)。アセトアミノフェンはCOX3阻害。■アスピリンの作用もPG合成抑制。低用量アスピリンは血小板のCOXを非可逆的に阻害しPGIとTXの産生を阻害。TX産生優位の血小板には核(DNA)が無いのでCOXの再合成ができない。PGI産生優位の血管内皮細胞には核があるのでCOXを再合成でき、結果的にプロスタサイクリンが増加、トロンボキサンを減少させて血小板抗凝集作用を発揮。ところが大量のアスピリンは血管内皮細胞のPGI産生も阻害するので血小板抗凝集作用が消失してしまう。これが**アスピリン・ジレンマ**。■糖質ステロイドホルモンはCOX合成阻害(COX2の方を強く阻害)。リポコルチン(lipocortin)産生を誘導しホスホリパーゼA₂(PLA₂)も阻害しアラキドン酸遊離を抑制。またPGやLTの生成も抑制、IL-1などのサイトカインのマクロファージからの遊離も抑制する。



* ヒトは飽和脂肪酸のステアリン酸から ω 9 不飽和脂肪酸を合成できる、 ω 6(リノール酸、 γ リノレン酸、アラキドン酸)、 ω 3 (α リノレン酸、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)) は合成不可。 **アラキドン酸は植物にはないのでネコなど合成できない種は動物の捕食が必要。 ***ロキソニンの心不全は GFR 減少による体液量増加。