

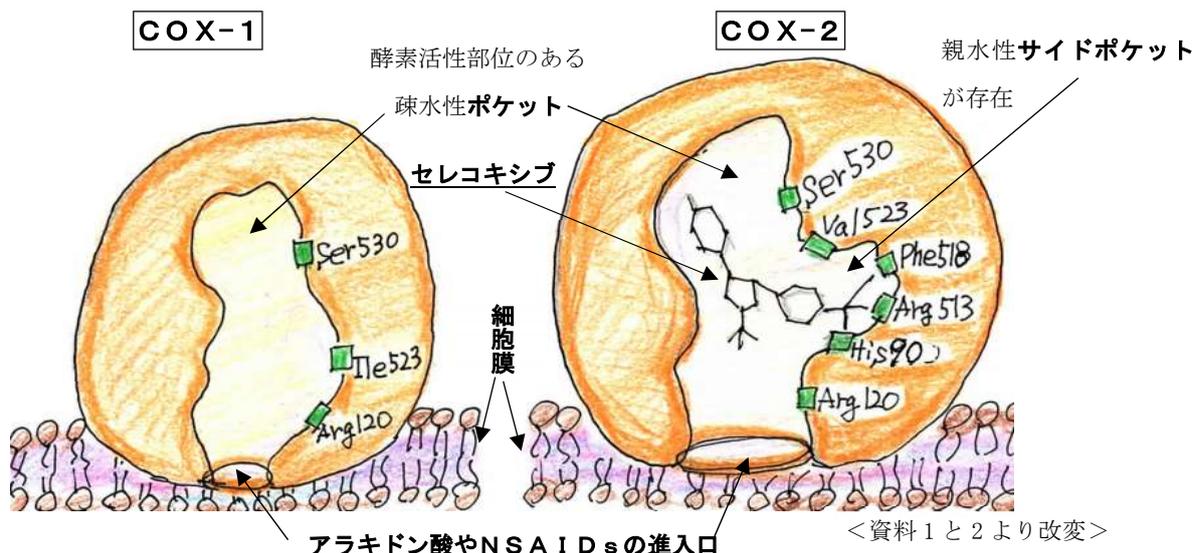
## NSAIDs とCOXの関係



ニュース 370 号では一般用医薬品の非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の外皮用薬には年齢制限があると説明し、表中で年齢制限がない薬にサリチル酸メチルやサリチル酸グリコールを含む製品があるとしました。これらは塗布や貼付後にサリチル酸に変化して効果を現わすとされ、機序はシクロオキシゲナーゼ(COX)の阻害というより、局所刺激による血行促進や末梢知覚神経への軽い麻痺作用により鎮痛されると「登録販売者用テキスト」に記載があります。薬理学の本(資料 1)を調べるとサリチル酸は炎症性メディエーターの核内転写因子NF-κBの発現を抑制して抗炎症作用を発揮するとあります。つまり遺伝子発現のレベルにまで関与しているようなのです(アスピリンの抗炎症作用はCOX阻害もありますが体内での代謝物のサリチル酸によるNF-κB抑制がメインではないかとされています)。ニュース 42 号(2009 年)でアスピリンとCOX関連記事を載せましたが、今回はより範囲を広げて知識をまとめてみたいと思います。

### 1) COXの種類

現在2種類が知られており、COX-1は血小板を含むほとんどの組織に恒常的に発現しており、組織の恒常性維持に関与しています。COX-2は炎症時に炎症細胞内で誘導されプロスタグランジン(PG)産生に関与します。ちなみに血小板内には核がないため、タンパク質であるCOX-2を誘導することができません。また例外的に腎臓は恒常的にCOX-2を発現してPGI<sub>2</sub>(プロスタグリン)を合成して腎保護に作用します。2種類のCOXの構造を私の稚拙な手書き図で表わすと下記ようになります。



- ① ■Ser530等はポケットの内側に露出しているタンパク質の530番目に位置するアミノ酸を示す。
- ② コキシブ系以外のNSAIDsのカルボキシル基は2種類のCOXのポケットの入口に近いArg120(アルギニン)と水素結合してアラキドン酸の活性部位ポケットへの進入を阻止してPG合成を阻害する。
- ③ コキシブ系はかさ高いためCOX-1の入口に進入しにくくCOX-1への阻害作用が弱い。COX-2は523位のIle(イソロイシン)がVal(バリン)に変わることによって親水性サイドポケットができ、かつ進入口も広

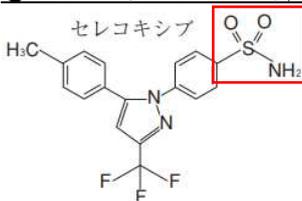
がり、活性部位ポケットへコキシブ薬は進入しやすくなっている。**セレコキシブのスルホンアミド部分**が 90 位の His(ヒスチジン)、513 位の Arg(アルギニン)、518 位の Phe(フェニルアラニン)の**3カ所**で**水素結合**をしてアラキドン酸の進入を阻止してPG合成を阻害する(資料 2)。

④アスピリンは2種類のCOX 酵素活性部位に存在する**530 位**(資料 3 では 529 位)の**Ser**(セリン)をアセチル化(つまり共有結合)して不可逆的に酵素活性を阻害するため持続性をもつ(資料 1)。

## 2) セレコキシブとNSAIDの構造

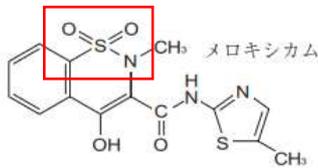
前項から COX-2 選択性のあるセレコキシブの構造の特徴は**スルホンアミド構造**(下図の赤枠)、両方のCOX に作用する NSAIDs の特徴は**カルボキシル基**(下図の青枠)の存在のようでしたので、実際に代表的な薬剤の構造を確認してみましょう。

### ①セレコキシブ「セロックス®」(コキシブ系)



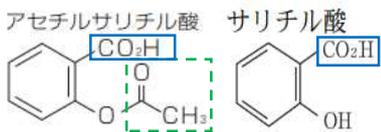
左図の赤枠部分がスルホンアミド構造になります。本ニュース 242 号でも紹介しましたが、ジアゾキシド、スルホニルウレア剤、チアジド系とループ系利尿薬にも共通する構造になります。セレコキシブの禁忌には「スルホンアミドに対して過敏症の既往歴のある患者」が記されています。

### ②メロキシカム「モビック®」(オキシカム系)



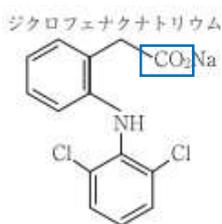
**-SO<sub>2</sub>-N-**の構造体がスルホンアミド構造になりますので、メロキシカムもセレコキシブと同様に COX-2 選択性の高い薬になります。ただ禁忌にスルホンアミド過敏に関する記載はありませんでした。スルホンアミド構造でも N 部分が三級アミンになると交差過敏がなくなるのでしょうか? ちなみに抗リウマチ薬の**イグラチモド**(ケラム®)もスルホンアミド構造をもっており COX 阻害作用は弱いものの COX-2 選択性があります。この薬は二級アミンですがスルホンアミド過敏注意が何故かありません。

③**アセチルサリチル酸(アスピリン)とサリチル酸** (サリチル酸系)



左がアセチルサリチル酸で COX と共有結合をするアセチル基(破線枠)をもっています。低い選択性の COX-1 阻害剤です。代謝後のサリチル酸もカルボキシル基をもち COX を阻害しそうですが、前述したように他の作用がメインで COX 阻害は副次的な作用とされています。

### ④ジクロフェナック「ボルレン®」(左下図) (フェニル酢酸系)



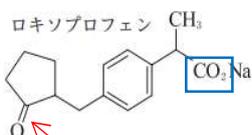
カルボキシル基をもった NSAID でスルホンアミド構造はもっていませんが選択性の低い COX-2 阻害薬として知られています。COX-2 への親和性がもともと良いのでしょうか。



### ⑤インドメタシン「インテバン®」(右上図) (インドール酢酸系)

インドメタシンの内服薬(インテバン SP®)は無くなってしまいましたが、プロドラッグが残っています(インフリー®、ランツジール®)。カルボキシル基をもった選択性の低い COX-1 阻害薬になります。

### ⑥ロキソプロフェン「ロキニン®」(プロピオン酸系)



本薬はプロドラッグなのでケトン部分がトランス位のOH基になってから活性部ポケットに入れるのでしょうか? COX-1 選択性優位の阻害薬です。

(終わり)

活性体はここがOH基になる。

参考資料: 1)ラング・テール薬理学 2018 年、2)木元ら日薬理誌 131, 127-136(2008 年)、3)澤田ら月刊薬事 45(8) 161-169(2003 年)