

**1989年(第5回)日本国際賞受賞者
医薬科学分野**

受賞対象業績：
プロスタグランジン及び関連体の合成法開拓
とその医薬創製への寄与

**Laureate of the 1989 Japan Prize
in the Medicinal Science Category**

Citation for award: The pioneering contributions to the syntheses of prostaglandins and their related compounds which are of great therapeutic value



**E. J. コーリー博士(米)
Dr. E. J. Corey (U. S. A.)**

ハーバード大学教授。1928年生まれ。

ハーバード大学で有機化学を研究。博士は有機合成研究の総力を注いで、プロスタグランジンの化学合成の問題に取り組み、1968年に初めて天然型光学活性体の純粋合成に成功した。合成法はさらに改良され、初めて安定的なサンプルの供給を可能にし、PG群の解明に著しい貢献を果たした。

博士の合成法には、①効率性、②汎用性、③経済性の優れた3つの特長があり、現在、PG類については、世界のメーカーの100%近くがコーリー合成法を採用している。

こうした博士の研究努力により、PG群の研究は飛躍的に進展し、今日のアラキドン酸カスケードの科学が確立され、今後、脳血栓予防剤、動脈硬化剤、抗胃腸潰瘍剤など新しい医薬創製への期待がかけられている。

Professor at Harvard University, Born in 1928.

Dr. Corey's study covered almost all fields of organic chemistry.

He became the first researcher to synthesize pure prostaglandins in natural, optically active form. This allowed the large scale production of all natural prostaglandins so as to provide a stable supply for other researchers, thus contributing considerably to the development of biochemistry and medicine.

His synthesis had three major advantages over other methods in terms of 1) efficiency, 2) versatility, 3) economy.

Dr. Corey's achievement in the syntheses of eicosanoids is a monumental work in modern medicinal science. It is broadly expected that this synthesis will facilitate development of medicines for such diseases as cerebral thrombosis, arteriosclerosis, gastric and intestinal ulcers.

医薬品開発のカギを握る有機合成

E. J. コーリー

現代の科学や医学は、1つの楽観的な哲学に基づいています。それは、深い思考、研究、発見、新しい知識の賢明な応用を通して、病気を排除もしくはコントロールすれば、人間は寿命がくるまで健康に生きられるはずだというものです。私の研究している「複雑な有機物質の化学合成」という分野では、有能な科学者たちが、この理想を実現するために努力を続けています。それは、生化学、分子及び細胞生物学、生理学、薬理学、臨床医学といった分野の研究と結びつき、人類の健康や疾病についてより深く理解し、より効果的な治療法を確立する手段となるのです。

有機化学と新治療薬の開発

歴史的にみると、「有機化学」は治療薬の発見や生産と密接にかかわってきました。今世紀半ば以降、生物検定法（特異的バイオアッセイ）と、微生物や植物からの抽出物や合成化合物についての大規模なスクリーニングとによって、抗生物質、抗カビ物質、抗腫瘍薬、抗ヒスタミン薬、あるいは心臓血管系や中枢神経系に作用する薬物など、新しい有用な医薬品が、これまでにない勢いで登場してきました。こうした治療薬の大半が、いまや有機合成によって作られています。また、抗生物質はもちろん、喘息（ぜんそく）、関節炎、心臓病などの最新の治療薬の大部分も、合成化合物です。近代合成化学の威力がますます高まり、疾病の機構や生化学に関する知識が増えつづけるにつれて、こうした合成医薬品が増える傾向はさらに強まるはずで

エイコサノイド及びプロスタグランジンとは？

エイコサノイドという一群の化合物があります。エイコサ（イコサ）はギリシャ語で20という意味です。つまりこれらは、20個の炭素を骨格とする酸素化された化合物で、生体のさまざまな細胞の中で、主としてアラキドン酸、つまり20炭素の高度不飽和脂肪酸前駆体から生合成されます。ただし、それらの生産量は1日に数ミリグラムとごく微量で、生合成される場所の付近で作用し、酵素による触媒反応によって素早く不活性化されています。つまり、エイコサノイドは、近距離細胞間伝達、周辺細胞相互作用、細胞分泌あるいは細胞機能の制御などで重要な働きをする「局所信号物質」なのです。エイコサノイドは、細胞膜の中にあるリン脂質から、厳密に制御された酵素的分解を受けて脂肪酸を遊離し、それがただちに変換されて作られます。これは生物科学の分野で最も興味深い物質で、現在の臨床医学のほとんどあらゆる局面に影響を及ぼしています。

最初に見つかったエイコサノイドが、プロスタグランジンです。それは50年以上も前から生物活性物質として知られていましたが、1950年代から60年代にかけて、スウェーデンのS.ベルグストレーム博士のグループのバイオニ学的研究によって、最初の純粋なサンプルが単離され、構造決定がなされました。初期の生物学的研究から、プロスタグランジン類がきわめて低い濃度で平滑筋（筋肉には平滑筋と横紋筋がある）に作用し、使用するプロスタグランジンによっては、ある場合には平滑筋を収縮させ、また別の場合は弛緩させることがわかりました。

プロスタグランジンは、不飽和度つまり炭素-炭素二重結合がいくつあるかによって、大きく3つのクラスに分かれます。不飽和度が1個のものはPG₁, 2個がPG₂, 3個がPG₃で、それぞれが作られる元の20炭素脂肪酸は異なっています。また、それぞれのクラスには、少なくとも5つの重要なタイプがあります。こうしたことは、1967年までに明らかにされました。さらに、炭素数20の直鎖脂肪酸からこうした物質がどのように生合成されるのか、その概略も確認されました。

プロスタグランジンの化学合成

1965年の終わりに、ハーバード大学の私たちのグループは、プロスタグランジンの「化学合成」の研究を開始しました。この研究に乗り出した主な理由は次のようなことでした。第1に、広範な生物学的研究をするには“大量”のPG類が必要ですが、そのためには、化学合成という方法をとるしかないと予想したことです。第2に、このような有力で新しい哺乳類起源の物質は、人間の健康や病気にかかわる重要な物質であるに違いないと確信したことです。第3に、効率的でしかも応用性のある化学合成法によれば、天然のPG類と構造がよく似た物質、つまり構造類縁体を作ることができ、それは医学への応用はもちろん、生体内でPG類がどのように作用しているかをさぐる基礎研究の分野で、きわめて有用であると考えたことです。

さらにここで、私たちは、化学物質の設計についてまったく新しい思考法を開発しました。これによってPG合成上の問題を解析するのが簡単になり、化学演習としても興味深い

ものとなりました。そしてこの多角戦略的指導原理に基づき、合成のための「逆合成的アプローチ」がハーバード大学の合成化学教育に革命をもたらすことになり、化学合成解析のコンピュータ化が初めて可能になったのです。(E.J.コーリー, サイエンス1969年。大野雅二, 化学の領域, 1972年) このアプローチについての教科書の決定版『化学合成の論理』がこの4月に出版されました。

PG類の純粋な形での最初の合成は、1967年にハーバード大学で達成されましたが、その最初の発表(1968年5月)がきっかけとなって、PG類のサンプルやその合成と化学に関する問い合わせが殺到しました。従来、量がわずかで“秘薬”的な趣のあったこれらの化合物に対して、世界中がいかに強い関心を寄せているかを如実に示したのです。

私たちの合成法は、さらに、1968年から69年にかけて同じくハーバード大学で開発された“第2世代”の合成法のお膳立てともなりました。現在「コーリーラクトン」と呼ばれる中間体を經由した“第2世代”合成法によって、あらゆるPG類、そして無数の構造類縁体を、どんな規模でも効率的に生産することが可能になり、従来手に入れにくかったこれらの物質が、豊富に利用できるようになったのです。

プロスタグランジンの生物学的特性

合成プロスタノイド(PG類とその類縁体)が利用できるようになると、PG類を用いた生物学的研究がめざましい発展を遂げ、それは現在なお続いています。この領域は現在非常に広がっているので、ここではほんのいく

つかの例だけを紹介します。

プロスタグランジン類は、さまざまな細胞や組織に対して、驚くべき多様な生物学的効果を示します。たとえば平滑筋を弛緩させるもの(たとえば PGE_1)もあれば、収縮させるもの($\text{PGF}_2\alpha$)もあります。血管、肺、子宮の筋はPG類に対して非常に感受性が高く、 $\text{PGF}_2\alpha$ は分娩の際の子宮収縮に重要な役割を果たし、また PGE_1 は強い血圧降下作用を示します。プロスタグランジンは炎症にも関与しています。炎症は免疫応答の正常なプロセスですが、関節炎のような炎症疾患とも関係しています。プロスタグランジン E_2 は、痛み、発熱、睡眠からの覚醒といった現象にかかわる重要な仲介物質です。1971年、J.ベイン博士は、アスピリンなどの抗炎症薬が、不飽和脂肪酸前駆体をPG類に変換するPGH合成酵素を阻害することによって、その作用を発揮することを明らかにしました。これらの薬物は、PG類の別の重要な作用である血小板凝集、そして血液凝固をも抑制するのです。つまり、プロスタグランジン類は、免疫防御機構の重要な物質なのです。PG類の広範な作用は、脳、腎臓、肺、心臓、胃、腸などでも見られます。

もっと新しいプロスタノイドの発見

ベルグストレーム博士のもとで研究生をしていたB.サムエルソン博士は、アラキドン酸からPG類への生合成の途中で生じる不安定中間体エンドパーオキシド PGH_2 を単離し、これが、きわめて強力で、しかし寿命の短い血小板凝集因子の TXA_2 に変換されることを明らかにしました。血管が損傷すると血小板

が活性化され、 TXA_2 を生産することから、この仲介物は、血管修復の開始段階である血液凝固過程で、その役割を果たしていると考えられます。血管に沿って並んだ正常な内皮細胞の中にある酵素は、このエンドパーオキシドを、別のPGで逆に血小板凝固を強力に阻害する PGI_2 (プロスタサイクリン)に変換します。正常な血管では血小板の凝集が阻害されているわけで、それは、この PGI_2 の作用によるのです。 $\text{PGF}_2\alpha$ からの PGI_2 の合成は、1977年に私たちの研究室とアップジョン社が別々に達成しました。

PGエンドパーオキシドである PGH_2 と TXA_2 は、どちらも体温条件の中性水溶液中では非常に不安定で、これらの生物学的研究は複雑なものとなっていました。しかし幸運にも、安定でかつ生物活性をもつ構造類似体が合成され、有用な研究材料となりました。これらの物質を利用することにより、PGの受容体と信号伝達に関する研究が促進されたのでした。

PG類は、ほとんどの生体組織や細胞に広範な作用を示すので、体の中の特定の細胞だけに作用させること(ドラッグデリバリー)は困難でした。しかし、世界中の製薬会社で合成プロスタグランジンの研究が活発に行われ、多くの重要な応用分野が開かれました。合成 $\text{PGF}_2\alpha$ と多くの重要な類似物質は、分娩時の陣痛誘導や3カ月あるいは6カ月での人工流産に用いられています。プロステロンアンタゴニストと合成PG類似物質の併用は、新しい受精卵の成長を阻止する最も効果的な方法となっています。プロスタグランジン E_2 は、先天性の心欠陥をもつ新生児、いわゆるブル

一ベビーの生命維持のために、外科手術とともに使用されています。経口投与されるさまざまな合成PGE₂類縁体（たとえばエンプロステイル）は胃潰瘍の治療に有効で、抗炎症薬を使用している関節炎患者の潰瘍形成阻止にも効果があります。こうした応用は、PGE₂の胃における局所作用、つまり胃酸分泌抑制作用、細胞防衛粘液分泌促進作用によるものです。

エイコサノイド類の新参者「ロイコトリエン」

現在「ロイコトリエン類」と呼ばれている生物活性物質は、PG類と同様に、その化学的性質が解明される以前に、生物活性物質として見つかっていました(1938年)。遅反応アナフィラキシー物質(SRS)と呼ばれるこれらの物質がアラキドン酸由来のエイコサノイドであることを確認したのは、スウェーデンのカロリンスカ研究所のB.サムエルソン博士たちと私たちです。現在、ロイコトリエンA₄あるいはLTA₄と呼ばれる20炭素エポキシ酸は、トリペプチドのグルタチオンと結合して、ロイコトリエンC₄(LTC₄)、つまりプライマリー-SRSになります。そしてLTC₄の酵素的ペプチド分解によって、別の2つのSRSであるLTD₄とLTE₄が見事に生じるのです。また、LTA₄の酵素的加水分解により、LTB₄が生じます。これらすべてのロイコトリエンは、私たちのグループが全合成しましたが、このことは、厳密かつ完全な構造決定に重要なばかりでなく、この非常に不安定で入手しにくい物質を、広く生物学や医学の領域での科学研究に十分な量を提供することになりました。

ロイコトリエンは、通常の免疫応答、組織

修復過程、炎症、アレルギー性過敏反応で重要な役割を果たしています。ペプチド結合性ロイコトリエンであるLTC₄、LTD₄、LTE₄は強力な「けいれん原物質」であり、気道、子宮、心臓、腸管、血管などの平滑筋に対して収縮効果を示します。喘息や気管支の過剰興奮性に果たすペプチド結合性ロイコトリエンの病態生理学的役割も、実験的に示されています。LTB₄もまた重要な生物学的効果を示します。それは強い炎症物質であり、10⁻⁹モルでも、タンパク質分解酵素とスーパーオキシド($\cdot\text{O}_2^-$)の生成を伴った好中球の活性化を引き起こすと同時に、白血球の走化性移動、内皮細胞への粘着を引き起こすのです。

ロイコトリエンのこうした効果のもつ医学上の意味は、まだ十分にはわかっておらず、したがって、多数の研究施設が、この新しい知見に基づいて研究を推進していることは驚くことではありません。私たちの研究室、そして他の研究所でも、ロイコトリエン生合成阻害物質や、ロイコトリエンの作用をその受容体で遮断する新しい化合物が発見されています。今後、こうした研究から、有効な新治療薬が出現することを期待したいと思います。

The discovery of the newer prostanoid

Bengt Samuelsson, a student of Bergström's, isolated an unstable intermediate in the biosynthesis of PG's from arachidonic acid, the endoperoxide PGH_2 , and shows that it was converted to a very potent but short-lived platelet aggregator, thromboxane A_2 . Since damaged blood vessels activate platelets to produce thromboxane A_2 , this mediator clearly can play a role in the clotting process which initiates the repair of blood vessels. An enzyme present in healthy endothelial cells which line the blood vessels converts the same endoperoxide to a different prostaglandin, PGI_2 (prostacycline, Vane, 1976), which is a powerful inhibitor of platelet aggregation. It is the function of PGI_2 to prevent the aggregation of blood platelets in normal undamaged blood vessels. The synthesis of PGI_2 from $\text{PGF}_{2\alpha}$ was achieved independently in our laboratory and at the Upjohn Co. (1977).

The PG endoperoxide, PGH_2 , and thromboxane A_2 are both very unstable in neutral aqueous solution at body temperature, a factor which complicates the study of their biological properties. Fortunately, stable, biologically active structural analogs of these molecules which are useful research tools have been synthesized. The availability of these substances has greatly accelerated research on PG receptors and signal transmission.

The outstanding investigations of synthetic prostaglandins which have been carried out worldwide in the pharmaceutical industry have produced a number of important applications, although progress in this field has been difficult due to the universal action of PG's on most body tissues and cells the difficult problem of drug delivery to specific cells of the body. Synthetic $\text{PGF}_{2\alpha}$ and various potent analogs are used to induce labor at childbirth or to induce abortion during the first or second trimester. The combination of a progesterone antagonist with a synthetic PG analog is the most effective known method for interrupting

development of a newly fertilized ovum. Prostaglandin E_2 is used along with surgery as a life-saving treatment for "blue babies", infants born with congenital defects of the heart. Various synthetic analogs of PGE_2 (for example, enprostil) taken orally are highly effective in the treatment of gastric ulcers and in preventing ulcer formation in arthritic patients who take antiinflammatory agents. This application depends on the local action of PGE_2 in the stomach to inhibit the secretion of gastric hydrochloric acid simultaneously to enhance the secretion of cytoprotective mucous.

The leukotrienes, latecomers to the eicosanoid class

As was the case with the prostaglandins, the biologically active substances now described as members of the leukotriene group were detected (1938) as bioactive factors long before their chemical nature was known. The identification of these substances, termed slow reacting substances (SRS), as arachidonate derived eicosanoids was the result of contributions from Bengt Samuelsson's group at the Karolinska Institute in Sweden (*Science*, 1983) and our own group at Harvard (*Experientia*, 1982). A C_{20} epoxy acid, now called leukotriene- A_4 or LTA_4 , couples with the tripeptide glutathione to form leukotriene- C_4 (LTC_4), the primary SRS. Enzymatic peptide cleavage of LTC_4 converts it successively to two other SRS's, LTD_4 and LTE_4 . Enzymatic hydrolysis of LTA_4 produces LTB_4 . All of these leukotrienes were made by our group by total synthesis, which not only was important to rigorous and complete determination of structure, but which also made these very unstable and rare substances available in ample amounts for scientific study across a broad range of biology and medicine.

Leukotrienes play a significant role in the normal immune response, in the process of

tissue repair, in inflammation, and in allergic and hypersensitivity reactions. The peptidic leukotrienes, LTC₄, LTD₄ and LTE₄, are potent spasmogens and show a contractile effect on smooth muscle of the airways, uterus, heart, gut, and blood vessels. A pathophysiologic role of the peptidic leukotrienes in asthma and bronchial hyperirritability has been demonstrated experimentally. LTB₄ also has important biological effects. It is a potent inflammatory agent. Even at concentrations of 10⁻⁹M it causes chemotactic migration of leukocytes as well as neutrophil activation with concomittant generation of proteolytic enzymes and superoxide anion (O₂^{-*}), and adhesion of leukocytes to endothelial cells.

The medical implications of these various effects of the leukotrienes are far reaching and consequently it is not surprising that many research laboratories are pursuing research based upon this new knowledge. New chemical compounds which can serve to inhibit leukotriene biosynthesis and also to block the action of leukotrienes at their receptors have been discovered in our laboratories and those of others. Useful new therapeutic agents can be expected to emerge from such studies.