



# 日本国際賞

## 1989 記念講演会

財団法人 国際科学技術財団

## ごあいさつ

人類の平和と繁栄は、すべての人にとって共通の願いです。そのために科学技術の果たす役割は極めて大きなものがあります。

当財団は、科学技術の進歩をめざして、日本国際賞による顕彰を行うとともに、科学技術に関する知識及び思想の総合的な普及啓発の事業を行っており、その一つとして、毎年日本国際賞週間中に、日本国際賞受賞者による記念講演会を催しております。

日本国際賞は、科学技術の研究で独創的・飛躍的な成果を挙げ、科学技術の進歩に大きく寄与し、人類の繁栄と平和に著しく貢献したと認められる者に贈られる賞で、1985年にその第1回の授賞が行われました。

本年は、

環境科学技術分野では、

F. シャーウッド・ローランド博士

米カリフォルニア大学教授

医薬科学分野では、

E. J. コーリー博士

米ハーバード大学教授

が受賞されました。

今回の記念講演会には、この両博士をお招きして講演をして頂きます。「日本国際賞記念講演会」は、科学技術に関心をもつ一般の方々に受賞者が直接語りかけるパブリックスピーチの場として設定したもので、この講演会を通じて、多くの方、とくに次代の科学技術を担っていくであろう方々が多くの示唆をつかんで頂ければ幸いに存じます。

1989年4月

財団法人 国際科学技術財団

理事長 横田喜三郎

## 講演会プログラム

### 東京—4月11日[火]

有楽町マリオン「朝日ホール」

- 13:00 開場
- 13:30 開会  
主催者あいさつ  
川村 皓章 国際科学技術財団  
常務理事
- 13:35 受賞者紹介  
江上 信雄 前国立公害研究所長
- 13:40 講演  
F. シャーウッド・ローランド博士
- 14:25 休憩 (15分)
- 14:40 受賞者紹介  
柴田 承二 東京大学名誉教授
- 14:45 講演  
E. J. コーリー博士
- 15:30 閉会

### 京都—4月14日[金]

宝ヶ池「国立京都国際会館」

- 13:30 開場
- 14:00 開会  
主催者あいさつ  
川村 皓章 国際科学技術財団  
常務理事
- 14:05 祝辞  
荒巻 禎一 京都府知事
- 14:10 受賞者紹介  
末石 富太郎 大阪大学工学部教授
- 14:15 講演  
F. シャーウッド・ローランド博士
- 15:00 休憩 (15分)
- 15:15 受賞者紹介  
吉田 善一 京都大学工学部教授
- 15:20 講演  
E. J. コーリー博士
- 16:05 閉会

## PROGRAMME

### **TOKYO** April 11 (Tue.)

#### **Yurakucho Marion "Asahi Hall"**

13: 00 Open

13: 30 Start of the Lectures

Opening Remarks  
Mr. Tsuguaki Kawamura  
Executive Director  
The Science and Technology  
Foundation of Japan

13: 35 Introduction of the Laureate

Dr. Nobuo Egami  
Former Director-General,  
The National Institute for  
Environmental Studies

13: 40 Lecture

Dr. F. Sherwood Rowland

14: 25 Break (15 min.)

14: 40 Introduction of the Laureate

Dr. Shoji Shibata  
Professor Emeritus,  
The University of Tokyo

14: 45 Lecture

Dr. E. J. Corey

15: 30 Closing

### **KYOTO** April 14 (Fri.)

#### **Kyoto International Conference Hall**

13: 30 Open

14: 00 Start of the Lectures

Opening Remarks  
Mr. Tsuguaki Kawamura  
Executive Director  
The Science and Technology  
Foundation of Japan

14: 05 Address

Mr. Teiichi Aramaki  
Governor of Kyoto Prefecture

14: 10 Introduction of the Laureate

Dr. Tomitaro Sueyoshi  
Professor,  
Osaka University

14: 15 Lecture

Dr. F. Sherwood Rowland

15: 00 Break (15 min.)

15: 15 Introduction of the Laureate

Dr. Zen-ichi Yoshida  
Professor,  
Kyoto University

15: 20 Lecture

Dr. E. J. Corey

16: 05 Closing

**1989年(第5回)日本国際賞受賞者  
環境科学技術分野**

受賞対象業績：  
クロロフルオロカーボン(フロンガス)による  
成層圏オゾン層破壊のメカニズムの研究

**Laureate of the 1989 Japan Prize  
in the Environmental Science and  
Technology Category**

Citation for award: Studies on the mechanisms of stratospheric ozone depletion by chlorofluorocarbons



**F. シャーウッド・ローランド博士(米)**  
**Dr. F. Sherwood Rowland (U. S. A.)**

カリフォルニア大学教授。1927年生まれ。  
光化学を研究していた博士は1974年、フロンガスによる成層圏オゾン層破壊のメカニズムを世界で初めて指摘、その理論的解明と予測を明らかにした。

すなわち、各種スプレーの噴射剤あるいは冷蔵庫・エアコンなどの冷却ガスとして広く一般に使われているフロンガスが、オゾンを分解して、地上の生物を紫外線から守る成層圏オゾン層が破壊されるおそれがあると発表。フロンガスの放出を減らさなければ、地球の全オゾン層の減少は、最終的には7~13%にも達すると警告した。

博士の卓越した洞察力によって導かれたこの理論の正しさは、その後世界の多くの専門家によって実証され、成層圏オゾン層保護の対応において国際的、社会的に大きな影響を与えた。

Professor at University of California Irvine. Born in 1927.

In 1974, Dr. Rowland, who studied physical chemistry, was the world's first scientist to point out the mechanisms by which chlorofluorocarbons could destroy the ozone layer, which protects life on earth from harmful ultraviolet solar radiation.

He also predicted that if emission of chlorofluorocarbons continues at a current rate, it would eventually result in a 7-13% loss of the total ozone.

Dr. Rowland's theoretical insights and predictions have been verified by scientists throughout the world, and have done much to strengthen international efforts for the preservation of stratospheric ozone.

# 人間活動は地球大気をどう変えたか

F.シャーウッド・ローランド

1971年、人工の不活性ガスであるトリクロロフルオロメタン（フロンガス）が、地球大気に広く存在していることが明らかになりました。フロンガスは、クロロフルオロカーボンとも呼ばれ、商品名としてはCFC-11（フロン11）が有名です（化学式は $\text{CCl}_3\text{F}$ ）。この観察結果は、大気圏を研究している科学者に、まさに異例の難問を提供しました。それは、「研究室の中でわかっている結果をもとに、大気中で最終的にフロン11がどうなるかを断定するのは可能か」という問題でした。私は、1973年に米国原子力庁に対してこのような研究を提案し、その後、同僚のマリオ・J・モリナ博士とともに、この問いに対する答えをさがし始めたのでした。

ところで、当時すでに数種類のフロンガスが産業で使われ、たとえば、冷蔵庫の冷却剤、ポリマーの発泡剤（発泡スチロールを作るときに使う）エアゾールスプレー用のガス、エレクトロニクス部品の洗浄用として成功を収めていました。このような利用の仕方は、ほとんどが、最終的にはフロンを大気中に放出することを意味していました。過去20年間、世界の全フロン生産量は5～7年ごとに倍増し、1974年には年間100万トンの規模にまでなったのです。

大気による化学物質の除去、つまり大気中の化学物質の破壊は、通常3つのプロセスのいずれかによって行われています。まず、緑色の塩素ガス（ $\text{Cl}_2$ ）のように色のついたガスは、太陽光線の中の可視光を吸収し、ばらばらに分解されます。同じようなことは、目に見えない紫外線を吸収したときにも起こります。第2に、塩化水素（ $\text{HCl}$ ）のようなガス

は、水滴に溶けることができ、雨とともに大気中から除かれます。第3に、メタン（ $\text{CH}_4$ ）などのガスは、水酸基（ $\text{HO}$ ）のような酸化力の強い分子種（オキシダント）と反応してしまいます。

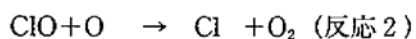
ところが、フロンは透明で、水に溶けることもなく、しかもオキシダントに対して全く不活性なのです。このように、フロンには通常の除去プロセスが通用しないので、何十年にもわたって大気中にこもり、漂うことになるのです。これを破壊するような現象が急速には起こらないとすれば、いったいどんなプロセス（ゆっくりとしたプロセス）が大気中のフロンの運命を定めているのでしょうか。

地球の大気圏の一番高いところに届く太陽紫外線は、3つのエネルギー領域に分けて考えることができます。これらはそれぞれ、UV-A、UV-B、UV-Cと呼ばれていて、3つの中ではUV-Cがもっとも高いエネルギーをもっています。フロンの分子はUV-AとUV-Bに対しては透明で、透過させてしまいますが紫外線UV-Cは吸収して、その過程で分子が破壊されます。

一方、大気中には酸素（ $\text{O}_2$ ）が大量に存在しており、地表から30～50kmの上空では、この酸素が同じくUV-Cを吸収して、2つの酸素原子に分解されます。この酸素原子は、ほかの酸素分子（ $\text{O}_2$ ）とくっつき、3つの酸素原子でできたオゾン（ $\text{O}_3$ ）が作られます。オゾンは、UV-CとUV-Bの両方、あるいはいずれかを吸収するので、太陽からのUV-Cは、地表から25kmより低いところには通り抜けてきません。こうして、地表面まで届くのは、わずかな量のUV-Bだけとなるのです。

フロンはこの“オゾンによる遮蔽層”によって守られており、UV-Cにさらされるのは、大気中のO<sub>3</sub>やO<sub>2</sub>より上に漂い出ていった場合だけです。この高度は30km以上です。この位置では、CCl<sub>3</sub>Fなどのフロン分子は紫外線UV-Cを吸収し、そして非常に反応性の高い自由塩素原子Clと、これまた反応性の高いCCl<sub>2</sub>Fへと分解されます。フロン分子は、最終的には、オゾン遮蔽層の上にある中間成層圏でUV-Cによって破壊されますが、それまで平均して75~100年間存在し続けるのです。

不活性なフロンとは異なり、新たに放出された塩素原子は、すかさずオゾンを攻撃し、オゾン分子から酸素原子を1つ取り込んで、一酸化塩素ラジカルClOを形成します（反応1）。このClOは、素早く自由な酸素原子と衝突し、再びClを放出します（反応2）。



反応1と反応2の組合せには、2つの重要な側面があります。第1に、これらの反応のネットの変化は、オゾンが通常の酸素に転換することだという点です。第2に、塩素原子は、こうした一連の反応を再び開始できるといことです。こうした連続する反応は「触媒連鎖反応」と呼ばれ、何らかの別のプロセスによって中断されるまで、何千回も繰り返されます。成層圏においては、平均的なCl原子は、降下して雨滴に捕らえられるまでに、最終的には約10万個ものオゾン分子を破壊してしまいます。何百万トンというフロン分子の大気中への放出は、10万個の連鎖によって増幅され、大気中のオゾン量を地球規模で減少させる大きな原因となるのです。1974年に、

モリナ博士と私は、フロンを大気中に放出し続けるならば、世界中のオゾンは平均で7%から13%減少してしまうだろうと予測しました。

地球規模のオゾンの大規模な減少は、2つの重大な結果をもたらします。第1に、太陽光線のうちのすべてのUV-CとUV-Bの一部が、上部大気圏で吸収されてしまうので、高い高度で大きなエネルギーの投入が起こり、実際には成層圏（高度が上がるにつれて温度が高くなる領域）が作り出されてしまうことです。第2は、成層圏オゾンが失われるために、これまで以上の太陽のUV-Bが地上にやってくることです。

成層圏オゾンによる“遮蔽層”は、地上に生きるあらゆる生物を保護しています。そこで、UV-Bの量が増えることは、多くの生命システムに危害をもたらすこととなります。太陽の紫外線UV-Bは、人間の皮膚ガンの大きな原因となっています。したがって、オゾンが減少すれば皮膚ガンが増えることになるでしょう。この病気は、すでに米国だけで毎年40万件も新たに発生しており、その数は全世界ではもっと大きくなります。オゾンの減少は、プランクトン、農産物の収穫、その他多くの生物システムにも影響を与えると予想されます。そして、成層圏内の温度の構造が変化し、風向きのパターンが変わり、最終的には気候の変動がもたらされるでしょう。

主なフロンの大気圏内の濃度は、過去15年間に着実に増加してきています。この事実は「フロンの大気圏における寿命は75~100年である」という当初の推定の正しさを確認するものです。と同時に、その他の微量ガスの

大気中の濃度も急速に高くなっています。炭酸ガス（二酸化炭素）は1958年以来約10%増えました。メタンは1978年以来12%増えています。一酸化二窒素（ $N_2O$ 、亜酸化窒素）も毎年0.2%ずつ増えています。また、地球表面に近いオゾン濃度も着実に増え続けています。これらのガスは、いずれも地球から外へ向かう赤外線をさえぎってしまうので、「温室効果」によって大気圏を温暖化させています。温室効果をもたらしている大きな要因は、石炭、ガス、石油、熱帯林などの燃焼で放出される炭酸ガスです。

これら微量ガスの濃度が高まるにつれて、地球の平均気温が上昇し、21世紀の半ばまでには約3℃は上がるでしょう。こうした気温の上昇は、さまざまな地球物理学的な変化を伴うでしょう。海面の上昇、より強力なハリケーンの多発、湿地帯と乾燥地帯の交替、南極や北極の氷の溶解などが見られるでしょう。

1980年代には、大気圏に新しい現象が現われました。いまや南極上空では、毎春、オゾンの大規模な減少が起こっているのです。ある高度での減少率は実に98%にもものほり、大気圏全体を通してみると、その率は60%に達します。こうしたオゾンの減少は、化学反応と気象現象の組合せで起こっています。冬の暗い期間には、南極の成層圏は非常に寒くなり、極成層圏雲(PSC)が形成されます。PSCは、成層圏での塩素と窒素の化学反応を乱し、春になって成層圏が暖かくなり、PSCがなくなるまで、ClOによる触媒反応が何週間も中断されることなく続くのです。地上の研究室や南極上空を飛ぶ飛行機での実験によって、南極上空の「オゾンホール」の主な原因は、

大気中に大量に存在する塩素（特にフロンからの塩素）であることが確認されました。

過去50年間、オゾンの測定は多数の地上ステーションから行われてきました。これらの観測ステーションのほとんどは、北緯30度から65度の間にあります。こうして得られたオゾンのデータを統計的に分析した結果、平均すると北半球でも数%のオゾンの減少が認められました。減少は冬期に顕著で、夏期はそれほどではありません。1989年の北極探検では、北極でもPSCが存在すること、また、成層圏の一酸化塩素ラジカル(ClO)濃度が非常に高くなっていることが明らかになりました。北極も南極の場合と非常によく似ていることがわかりました。

塩素が引き起こす成層圏オゾンの減少についての懸念が高まり、1970年の終わりになって、米国、カナダ、スウェーデン、ノルウェーの各国で、エアゾール製品に使われるフロンの使用が禁止されることになりました。ところが、別の分野、特にエレクトロニクス部品の洗浄で、フロン113が新たに大量に使われるようになり、1974年以降も、フロンの放出量は毎年少なくとも100万トンという水準が続いています。

フロンの寿命は非常に長いので、将来どのような規制措置がとられるかとは関係なく、大気中の塩素濃度は今後100年から200年にわたって高い値を保ち続けるでしょう。さらに、フロンが大気圏から成層圏に移動するのに数年はかかるので、成層圏オゾンの減少が最大になるのは、フロンの大量放出が停止してから、10年もしくはそれ以上たつてからのことになるでしょう。



フロンの放出を世界的に規制することが最初に合意されたのは、1987年の国連環境計画のモントリオール議定書によってでした。当初の目標は、1998年までにフロンの放出量を現行水準の50%にまで削減しようというものでした。しかし、こうした部分的な禁止が実施されても、大気中の塩素の総量は何十年にもわたって増加し続けます。主要なフロン生産企業、生産国の多くは、今後数十年の間に、フロンの生産を完全に停止することに同意しています。そして、フロンの代替品の開発も積極的に進められています。フロン以外の微量ガスの規制はもっとむずかしいでしょうが、その濃度が高まり続けるようであれば、何らかの規制が必要になるかも知れません。

# THE CHANGING ATMOSPHERE

Dr. F. Sherwood Rowland

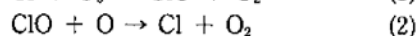
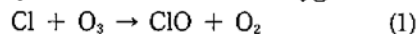
The observation in 1971 that the man-made inert gas trichlorofluoromethane ( $\text{CCl}_3\text{F}$ , commercially known as CFC-11) was widespread throughout the Earth's atmosphere presented an unusual challenge to atmospheric scientists: Was it possible to determine from the known laboratory properties what the ultimate fate of CFC-11 would be in the atmosphere? In 1973, I proposed such a study to the U.S. Atomic Energy Commission, and later that year my colleague Dr. Mario J. Molina and I began seeking the answer to this question. Several different CFC molecules have found technological success as refrigerants, expanders of polymer foams, propellants for aerosol sprays, and in cleaning electronic components, and most of these uses eventually involve release of the CFC to the atmosphere. World-wide CFC production doubled every 5 to 7 years for two decades, and reached about one million tons per year by 1974.

Atmospheric removal or destruction of chemicals in the atmosphere usually occurs by one of three processes. Colored gases such as green chlorine gas ( $\text{Cl}_2$ ) absorb visible solar radiation and are broken into fragments, and similar destruction can also occur following the absorption of invisible ultraviolet radiation. Other gases such as hydrogen chloride ( $\text{HCl}$ ) can dissolve in water droplets, and are removed from the atmosphere in rainwater. Still other gases such as methane ( $\text{CH}_4$ ) can react with oxidizing species such as hydroxyl ( $\text{HO}$ ). The CFCs, however, are transparent, insoluble in water, and completely inert toward the oxidants. Because none of the major removal processes is effective toward the CFCs, they can wander unchanged through the atmosphere for many decades. If nothing destructive happens quickly, then what slower process controls the atmospheric fate of the CFCs?

The solar ultraviolet radiation which reaches the top of the Earth's atmosphere can be considered in terms of three energy bands :

UV-A, UV-B and UV-C, with UV-C the most energetic. The CFC molecules are transparent to UV-A and UV-B, but will absorb UV-C radiation and be destroyed in the process. However, the abundant oxygen ( $\text{O}_2$ ) in the atmosphere can also absorb UV-C radiation 30 to 50 kilometers (km) above the Earth's surface, splitting into two oxygen atoms. These O atoms then combine with other  $\text{O}_2$  molecules to create the three atom molecule, ozone ( $\text{O}_3$ ). Because ozone can absorb both UV-C or UV-B, no solar UV-C penetrates below an altitude of about 25 km, and only a small fraction of UV-B reaches the surface. The CFCs are thus protected from UV-C radiation by this "ozone shield", and are not exposed to it until they drift randomly above most of the atmospheric  $\text{O}_3$  and  $\text{O}_2$ , at altitudes of 30 km or higher. Here, CFC molecules such as  $\text{CCl}_2\text{F}$  do absorb UV-C radiation, and are cracked into the highly reactive free chlorine atom ( $\text{Cl}$ ) and a reactive  $\text{CCl}_2\text{F}$  fragment. The average CFC molecule survives for 75 to 150 years before its eventual mid-stratospheric destruction by solar UV-C radiation above the ozone shield.

Unlike the inert CFC molecules, the newly released Cl atom immediately attacks ozone and takes one of its oxygen atoms to form chlorine oxide ( $\text{ClO}$ ) by reaction (1). The  $\text{ClO}$  then quickly collides with a free oxygen



atom, again releasing Cl. The combination of reaction (1) plus (2) has two important aspects : (a) the *net* change is the conversion of ozone back into ordinary oxygen ; and (b) the chlorine atom is free to begin the sequence again. These continuing series of reactions are called *catalytic chain reactions* and can repeat themselves thousands of times before being interrupted by some alternative process. In the stratosphere, the average Cl atom eventually destroys about 100,000 molecules of ozone before it strays downward and is caught in rainfall. The emission to the atmosphere of

many millions of tons of CFC molecules, multiplied by chain lengths of 100,000, is the key for producing ozone loss significant on a global scale. In 1974, Molina and I predicted that continued release of CFCs to the atmosphere would eventually lead to ozone depletion of 7% to 13% averaged world-wide.

Global ozone depletion on a large scale has two important consequences : (1) the absorption of all solar UV-C and part of the UV-B in the upper atmosphere furnishes a major energy input at high altitudes, actually creating the *stratosphere* (higher temperature with higher altitude) ; and (2) the loss of stratospheric O<sub>3</sub> allows more solar UV-B radiation to reach the Earth's surface.

The stratospheric ozone "shield" protects all biological species at the Earth's surface, and increased amounts of UV-B can cause damage to many living systems. Solar UV-B radiation is the major cause of human skin cancer. Ozone depletion will therefore result in an increased incidence of skin cancer, an illness which already produces 400,000 new cases *every year* just in the United States and a much larger number globally. Effects can also be anticipated on plankton, agricultural crops, and various other biological systems. Finally, alteration of the stratospheric temperature structure carries with it the possibility of changes in wind patterns and eventually of climate.

The atmospheric concentrations of the major CFCs have increased steadily over the past 15 years, confirming the original estimate that their atmospheric lifetimes are in the 75-150 year range. The atmospheric concentrations of other trace gases are also rising rapidly ; carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) is up about 10% since 1958 ; methane, 12% since 1978 ; nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) is increasing 0.2% per year; and ozone near the Earth's surface is steadily rising as well. All of these gases retain infrared radiation outgoing from the Earth, leading to a warmer atmosphere (the "greenhouse effect"),

with the major contribution from the release of CO<sub>2</sub> during the burning of coal, gas, oil and tropical forests.

As the concentrations of these trace gases continue to increase, the average temperature of the Earth will rise, perhaps by as much as 3°C by the middle of the 21st century. Such temperature increases can be accompanied by a variety of other geophysical consequences : rising sea-level, more hurricanes of greater intensity, shifting wet and dry regions, partial melting of polar ice-caps, etc.

During the 1980s a new atmospheric phenomenon has appeared : a major depletion of ozone now happens over Antarctica every spring, with ozone losses as great as 98% at some altitudes, and 60% in total throughout the atmosphere. The causes for this ozone depletion involve a mixture of chemistry and meteorology. The stratosphere becomes very cold during the darkness of the Antarctic winter, allowing the formation of *polar stratospheric clouds* (PSCs). The PSCs perturb stratospheric chlorine and nitrogen chemistry, and catalytic reactions of ClO proceed without interruption for a few weeks until the PSCs disappear with the springtime warming of the stratosphere. Experiments from ground stations and from aircraft flying over Antarctica have definitely established that the primary cause of this Antarctic "ozone hole" is the large amount of chlorine now present in the atmosphere, especially from the CFCs.

Ozone measurements have been made for as long as 50 years from many ground stations, most of them located between 30°N and 65°N latitudes. Statistical analyses of these ozone data have also shown an average ozone depletion of several percent in the northern hemisphere, with larger losses in the winter months and smaller in the summer. Arctic expeditions in 1989 have shown the presence of PSCs and also very high stratospheric concentrations of ClO radicals, findings quite similar to those for the Antarctic.

Concern about chlorine-initiated depletion of stratospheric ozone led during the late 1970s to prohibition of CFC use as propellant gases in aerosols in the United States, Canada, Sweden and Norway. Despite these aerosol bans, the development of extensive new uses—especially the cleaning of electronic components with CFC-113—has maintained CFC release at about one million tons yearly since 1974. The very long lifetimes of the CFCs will keep the atmospheric chlorine concentrations at elevated levels for the next one or two centuries, independent of any future regulatory actions. Furthermore, atmospheric transport of CFCs to the stratosphere requires a few years and the maximum depletion of stratospheric ozone will be delayed for a decade or more after substantial CFC release to the atmosphere has been stopped.

Global control of CFC releases was first agreed upon through the Montreal Protocol of the United Nations Environment Programme in September 1987. The initial goal of this Protocol was a cutback in 1998 to 50% of the current atmospheric release of CFCs, but this partial ban would still permit the total amount of atmospheric chlorine to increase for many decades. Many major CFC-producing companies and countries have now agreed to eliminate CFC production completely within the next decade, and vigorous searches for alternatives are under way. Controls for other gases will be more difficult, but may be necessary if the concentrations of other trace gases continue to increase steadily.

**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PG<sub>1</sub>, 2個がPG<sub>2</sub>, 3個がPG<sub>3</sub>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思われたことです。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経由した“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 $\text{PGE}_1$ )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 $\text{PGE}_1$ 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 $\text{E}_2$ 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 $\text{PGH}_2$ 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 $\text{TXA}_2$ 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、 $\text{TXA}_2$ 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 $\text{PGI}_2$ (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 $\text{PGI}_2$ の作用によるのです。 $\text{PGF}_2\alpha$ からの $\text{PGI}_2$ 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 $\text{PGH}_2$ と $\text{TXA}_2$ 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 $\text{E}_2$ 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PGE<sub>2</sub>類縁体（たとえばエンプロステル）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、PGE<sub>2</sub>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A<sub>4</sub>あるいはLTA<sub>4</sub>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C<sub>4</sub>(LTC<sub>4</sub>)、つまりプライマリ-SRSになります。そしてLTC<sub>4</sub>の酵素的ペプチド分解によって、別の2つのSRSであるLTD<sub>4</sub>とLTE<sub>4</sub>が見事に生じるのです。また、LTA<sub>4</sub>の酵素的加水分解により、LTB<sub>4</sub>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LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>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。LTB<sub>4</sub>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<sup>-9</sup>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。

# CHEMICAL SYNTHESIS OF EICOSANOIDS AS PART OF THE ADVANCE OF MEDICINAL SCIENCE

Dr. E. J. Corey

Modern science and medicine derive from an optimistic philosophy which maintains that through deep thought, research, discovery, and the wise application of new knowledge, human life can be blessed by continuous good health through the elimination or control of disease almost to the end of the full lifespan. Many of the talented scientists who work in my field, the chemical synthesis of complex organic molecules, are dedicated to the long-term realization of this ideal. Their efforts combined with the research of specialists in such fields as biochemistry, molecular and cell biology, physiology, pharmacology, and clinical medicine are the means by which an ever deeper understanding of human health and disease and an increasingly more effective therapy will be achieved.

Organic chemistry and the development of new therapeutic agents

Historically organic chemistry has been intimately involved in the discovery and production of therapeutic agents. Starting in mid-century, the combined use of specific bioassays and large-scale screening of extracts from microorganisms and plants and also of synthetic compounds led an unprecedented outpouring of new and useful medicines, including antibiotics, antifungal agents, antitumor agents, antihistamines, and drugs acting on the cardiovascular and central nervous system. The majority of these therapeutic agents and most of the drugs which have been introduced recently, ranging from antibiotics to substances for treatment of asthma, arthritis, and heart disease, are synthetic. The trend toward synthetic medicinals will accelerate as the power of modern synthesis and the knowledge of disease mechanisms and biochemistry continue to increase.

What are eicosanoids and prostaglandins?  
Introduction

The eicosanoids (from the Greek word

*eicosi*, twenty) are a large family of twenty-carbon, oxygenated molecules which are biosynthesized by many different cell types in the body from 20-carbon ( $C_{20}$ ) polyunsaturated fatty acid precursors, principally arachidonic acid. They are produced in very small amounts (a few milligrams per day), act close to the site of biosynthesis, and suffer rapid inactivation by enzyme-induced chemical reaction. Eicosanoids serve as local signaling agents which are crucial to short-range cell-cell communication, environment-cell interaction, and regulation of cell secretion or function. The fatty acid for eicosanoid synthesis is liberated by a strictly regulated enzymatic cleavage of phospholipid molecules contained in cell membranes and is transformed into eicosanoids very soon thereafter. The eicosanoids are of paramount interest in biological science and now influence almost every aspect of clinical medicine.

The prostaglandins were the first of the known eicosanoids. Although recognized as bioactive materials more than fifty years ago, it was not until the pioneering work of Sune Bergström and his group in Sweden during the 1950's and 1960's that the first pure samples of prostaglandins were isolated and their structures were determined. From the early biological studies of prostaglandins, it was learned that they act upon smooth muscle (as opposed to striated muscle) at very low concentration to produce either contraction or relaxation, dependent the particular prostaglandin tested.

By the year 1967 it had been established that there are three families of prostaglandins ( $PG_1$ 's,  $PG_2$ 's and  $PG_3$ 's), differing in degree of unsaturation (one, two or three carbon-carbon double bonds) and originating from a different  $C_{20}$  fatty acid, and that there were at least five important members of each family. In addition the general outlines of the mode of biosynthesis from straight-chain  $C_{20}$  fatty acids could be discerned.

### The chemical synthesis of prostaglandins

In late 1965 my group at Harvard started work on the chemical synthesis of prostaglandins. The major reasons for embarking on a synthesis were : (1) the prospect that only through synthesis could sufficient amounts of PG's be obtained to permit extensive biological investigation, (2) the conviction that such potent and novel mammalian substances might be very important in human health or disease, and (3) the thought that an effective and flexible chemical synthesis could also provide structural analogs of the natural PG's which might be useful in medicine or in the fundamental study of the mechanisms by which PG's act in the body. In addition a totally new way of thinking about the design of chemical synthesis had just been developed by us which made the analysis of the problem of PG synthesis much easier and more interesting as a chemical exercise. This multistrategically guided, retrosynthetic approach to synthesis revolutionized the teaching of synthesis at Harvard and even allowed the first computerization of chemical synthetic analysis (E.J. Corey, *Science*, 1969 ; M. Ohno, *Kagaku no Ryoiki*, 1972). By coincidence, a definitive text on this approach to synthesis has just made its appearance (E.J. Corey and X. M. Cheng, "The Logic of Chemical Synthesis", John Wiley, Publisher, April 1989). The first chemical synthesis of the major PG's in pure form was accomplished at Harvard in 1967. The initial publication (May 1968) triggered a deluge of requests for samples of PG's and information on their synthesis and chemistry, all of which made clear the enormous world-wide interest in these previously rare and esoteric compounds.

Ready access to pure synthetic prostaglandins in our laboratory set the stage for a second generation synthesis which was developed at Harvard in 1968-9 and reported in 1969. This synthesis, via an intermediate now commonly known as "Corey lactone", allowed

for the first time the efficient production of all of the PG's and countless structural analogs on any scale, and it made these previously rare substances abundantly available.

### More on the biological properties of prostaglandins

Subsequent to the availability of synthetic prostanoids (PG's and structurally related molecules) there was a spectacular efflorescence of biological research with PG's, which continues even at the present time. The field is now so vast that it is only possible to summarize a few of the salient developments.

The prostaglandins show at astonishing range of biological effects on a wide array of cells and tissues. Certain PG's (e.g. PGE<sub>1</sub>) cause relaxation of smooth muscle while others (PGF<sub>2a</sub>) cause contraction. Muscles of the blood vessels, lungs, and uterus are very sensitive to PG's. Thus, PGF<sub>2a</sub> plays an important role in the uterine contractions of labor and PGE<sub>1</sub> strongly reduces blood pressure. Prostaglandins are involved in inflammation, a normal process of the immune response which goes awry in inflammatory diseases such as arthritis. Prostaglandin E<sub>2</sub> is an important mediator of pain, fever, and arousal from sleep. John Vane showed in 1971 that aspirin and similar antiinflammatory drugs act by blocking the enzyme PGH synthase which converts unsaturated fatty acid precursors to PG's. These same drugs block the aggregation of blood platelets and thereby the clotting of blood, another important action of PG's. Prostaglandins strongly affect the various cells involved in the immune response and are thus vital to the immune defense system. The widespread action of PG's in the body is further indicated by their involvement in the functioning of brain, kidney, lung, heart, stomach, and intestines.

#### 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  $\text{PGH}_2$ , and shows that it was converted to a very potent but short-lived platelet aggregator, thromboxane  $\text{A}_2$ . Since damaged blood vessels activate platelets to produce thromboxane  $\text{A}_2$ , 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,  $\text{PGI}_2$  (prostacycline, Vane, 1976), which is a powerful inhibitor of platelet aggregation. It is the function of  $\text{PGI}_2$  to prevent the aggregation of blood platelets in normal undamaged blood vessels. The synthesis of  $\text{PGI}_2$  from  $\text{PGF}_{2\alpha}$  was achieved independently in our laboratory and at the Upjohn Co. (1977).

The PG endoperoxide,  $\text{PGH}_2$ , and thromboxane  $\text{A}_2$  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  $\text{E}_2$  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  $\text{PGE}_2$  (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  $\text{PGE}_2$  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  $\text{C}_{20}$  epoxy acid, now called leukotriene- $\text{A}_4$  or  $\text{LTA}_4$ , couples with the tripeptide glutathione to form leukotriene- $\text{C}_4$  ( $\text{LTC}_4$ ), the primary SRS. Enzymatic peptide cleavage of  $\text{LTC}_4$  converts it successively to two other SRS's,  $\text{LTD}_4$  and  $\text{LTE}_4$ . Enzymatic hydrolysis of  $\text{LTA}_4$  produces  $\text{LTB}_4$ . 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, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> and LTE<sub>4</sub>, 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. LTB<sub>4</sub> also has important biological effects. It is a potent inflammatory agent. Even at concentrations of 10<sup>-9</sup>M it causes chemotactic migration of leukocytes as well as neutrophil activation with concomittant generation of proteolytic enzymes and superoxide anion (O<sub>2</sub><sup>-\*</sup>), 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.