

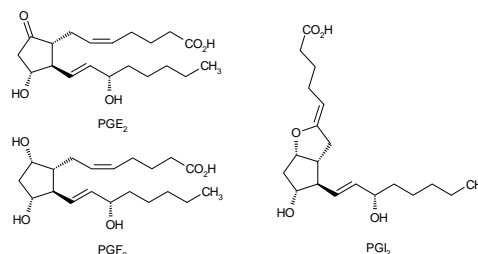
ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	6. 天然物
中項目	6-1. 抗生物質
小項目	6-1-1. プロスタグランジン

概要（200字以内）

天然型プロスタグランジン (PG) の全合成研究は Corey 法、三成分連結法などの開発によってほぼ完成されており、本手法を応用して合成された PG 誘導体が医薬品になった。今後は生化学者による PG レセプターの機能解析結果を基に、より完成度の高い医薬品を志向した新規 PG 誘導体の創製と効率的合成法の開発が望まれる。特に、多彩な作用を示す PG の作用分離を目指したサブタイプ選択的作用薬の創製に期待したい。

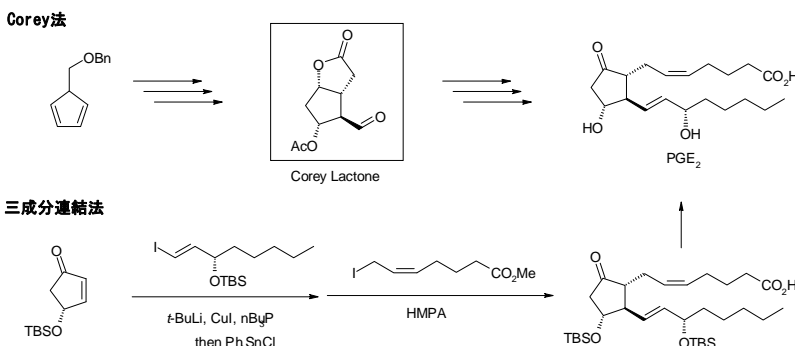
- 1) PG 合成の歴史的背景
- 2) PG 誘導体の医薬品への応用
- 3) PG レセプターの機能解析と選択的作用薬



現状と最前線

1) PG 合成の歴史的背景

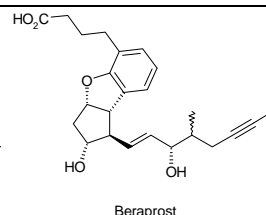
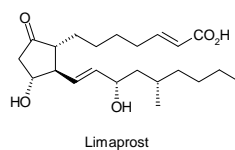
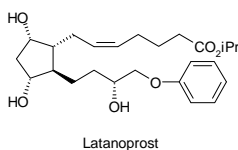
プロスタグランジン（以下 PG）は極微量で強力かつ多彩な薬理作用を発揮する生理活性物質として知られており、その合成研究を語る上で医薬品との関わりを無視することはできない。PG は分子内に多くの不斉点を有し合成的な難度が高かったことから、当初は医薬品化に向けた開発研究は困難と思われた。しかし Corey らが短工程で汎用性の高い合成法（Corey 法）を開発したことによって数多くの誘導体合成が可能となった。また、その後も繰り広げられた天然の PG の全合成研究は、野依らによる三成分連結法の開発によって一定の収束を迎えたと考えられる。



2) PG 誘導体の医薬品への応用

1970 年代後半から 1980 年代にかけては、プロスタグランジンの医薬品化を目指して製薬企業、

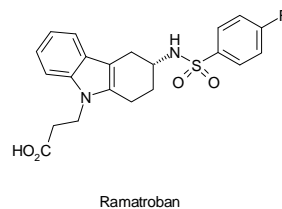
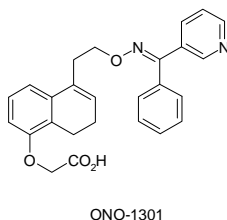
大学を問わず多くの有機化学者がPG誘導体の合成研究に取り組み、薬理活性や化学的安定性に優れたLatanoprost、Limaprost、



Beraprost等の化合物を生み出してきた。その他、非PG骨格を持つアゴニストも知られている。 β -ラクタムなどの抗生物質とは異なり、自然界からの大量供給が不可能な微量物質の合成法を確立した点でも、PG研究における有機化学の貢献度は極めて高いと言えよう。

3) PGレセプターの機能解析と選択的作用薬

1990年代前半には京大成宮教授のグループを中心にPGレセプターの研究が進められ、複数のサブタイプが存在することが報告された。その機能解析においては遺伝学的手法に加えて、各サブタイプ選択的アゴニスト、アンタゴニストをツール化合物として用いたケミカルバイオロジック的アプローチが既に取られていた。当時のツール化合物は活性、選択性ともに不十分であったが、近年、強力かつサブタイプ選択性の高いアゴニストが見出されたことによって、PGレセプターの機能解析は格段に進歩しており、報文数は年々増加している。これらの結果は、PG関連化合物の医薬品化に向けた応用研究をますます加速するものと思われる。実際に国内外の製薬企業が、多彩な作用を示すPGの作用分離を目的としたサブタイプ選択的作用薬（アゴニスト、アンタゴニスト）の開発研究に参画している。未だ医薬品化には至っていないものの、今後の展開が大いに期待される。



プロスタグランジンの合成や機能解析においては、日本の大学、企業が世界をリードし続けている。今後も引き続き世界を牽引していくために、多くの優秀な有機化学者の参画が望まれる。

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

- 1) より完成度の高い医薬品を志向した新規PG誘導体の創製と効率的合成法の開発
- 2) PGの作用、副作用を分離したサブタイプ選択的作用薬の創製と、医薬品への応用

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

- 1) デュアルアゴニスト、デュアルアンタゴニストの創製と医薬品への応用
- 2) 生体内におけるプロスタグランジンの働き、役割を、システムバイオロジーの視点から包括的に理解し、明らかにする。生化学との密な連携が必要となる。

キーワード

プロスタグランジン、レセプター、アゴニスト、アンタゴニスト、医薬品

(執筆者：中井久郎、丸山透)