

学術俯瞰講義

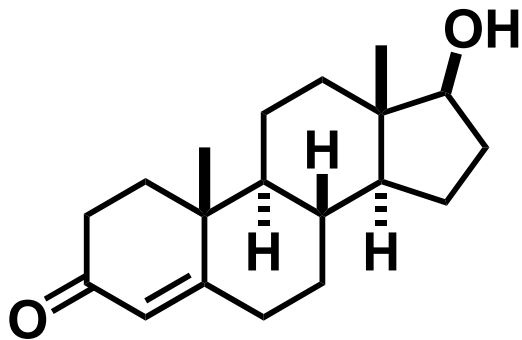
137億年の「物質」の旅
～ビッグバンからみどりの地球へ～

11月19日：物質と生体機能

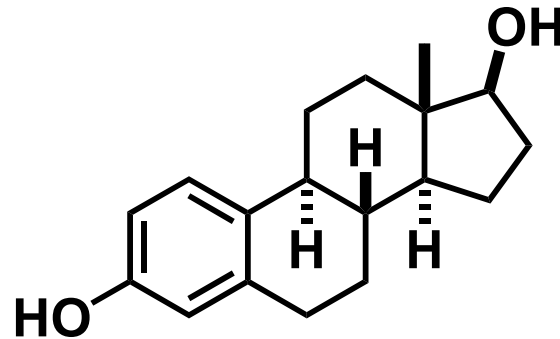
東京大学大学院薬学系研究科
柴崎 正勝

20世紀前半に発見された 画期的生体内物質

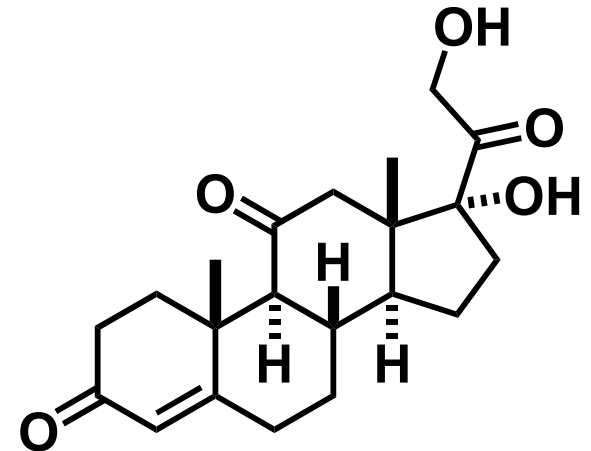
“ステロイドホルモン”



テストステロン
ヒト(男)



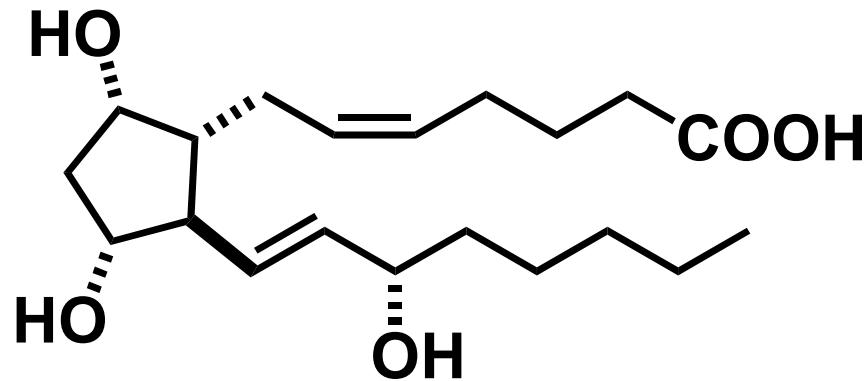
エストラジオール
ヒト(女)



コルチゾン
(哺乳類)

20世紀後半に発見された 画期的生体内物質

“プロスタグランジン”

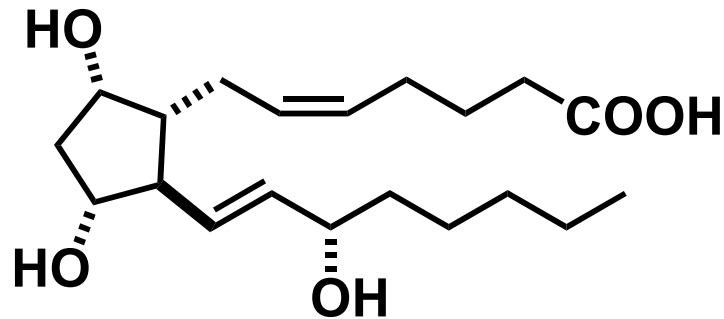


プロスタグランジンF_{2α}

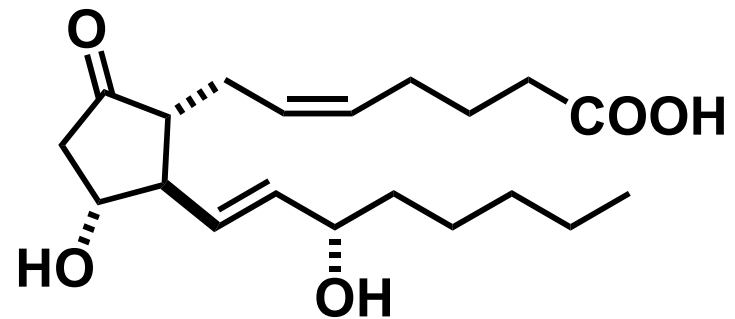
プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ の発見の経緯

- ヒト精液やヒツジ精囊中に強い生理活性を示す新物質(1930年代前半)
- 当時これらの物質は前立腺で作られていると考えられprostaglandinと命名(後にPGは精囊腺にてつくられていることが判明)
- 20年間この物質の情報はなし
- 1963年に最終的な構造が決定された

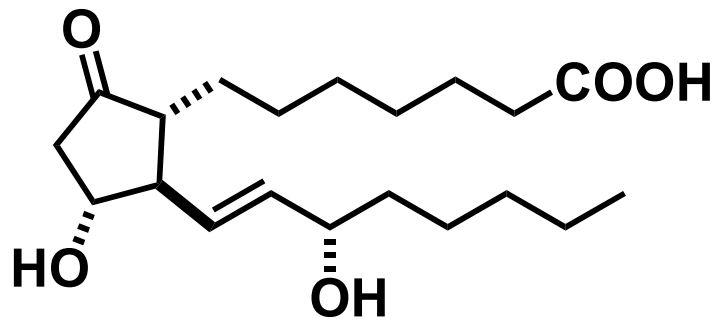
生体から発見されたさまざまな プロスタグランジン



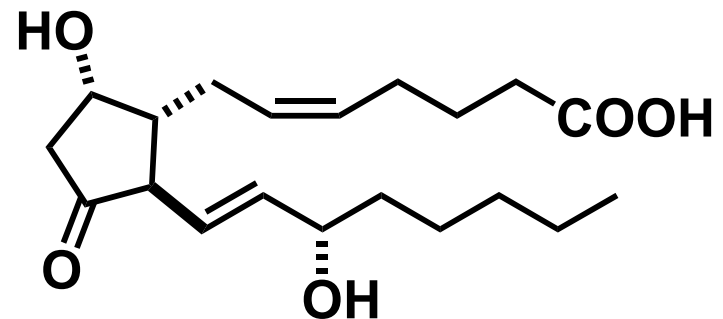
$\text{PGF}_{2\alpha}$



PGE_2

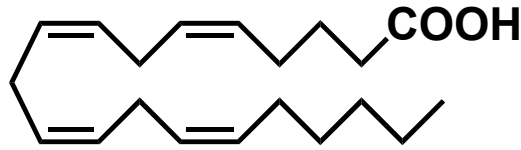


PGE_1



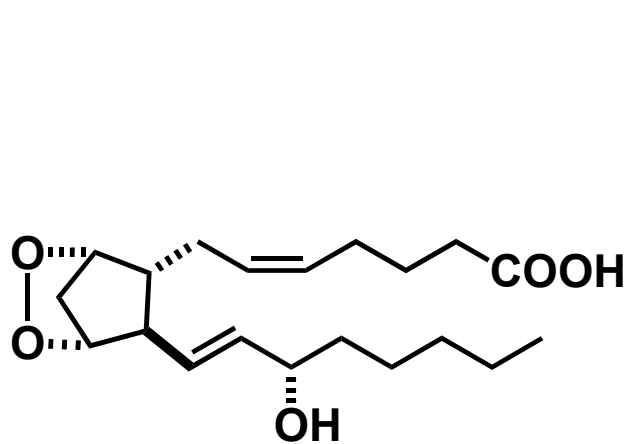
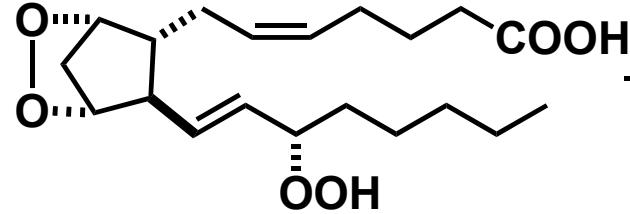
PGD_2

プロスタグランジンはどうに 生合成されるか

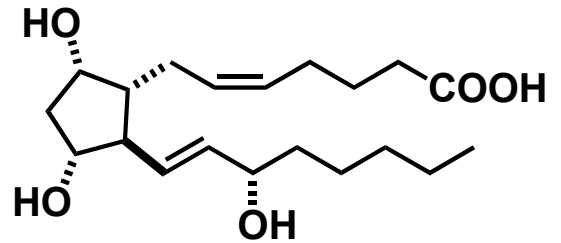
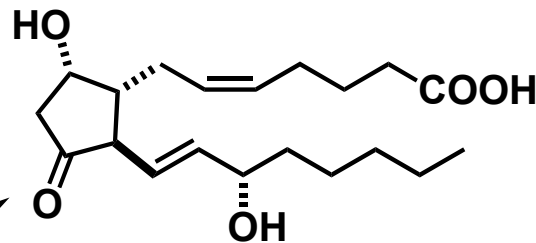


アラキドン酸

シクロオキシ
ゲナーゼ

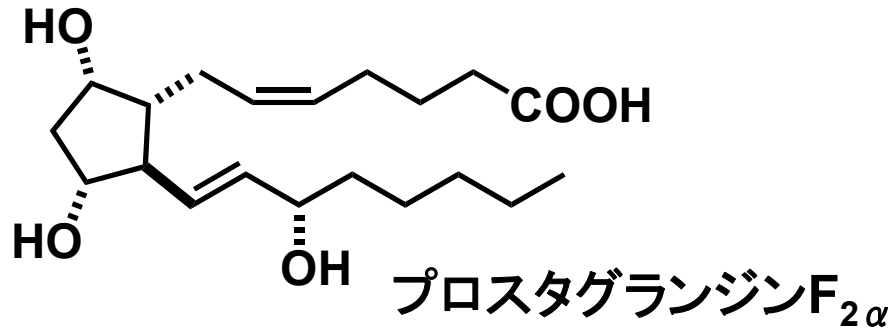


プロスタグランジン H_2



primary PGs

プロスタグランジンの生理作用と 医薬への応用

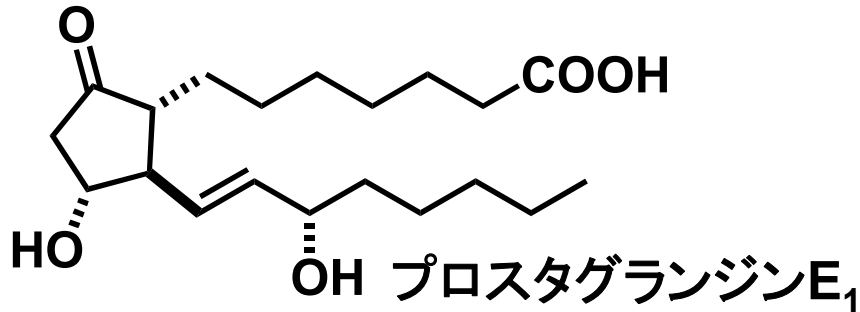


生理作用

医薬への応用

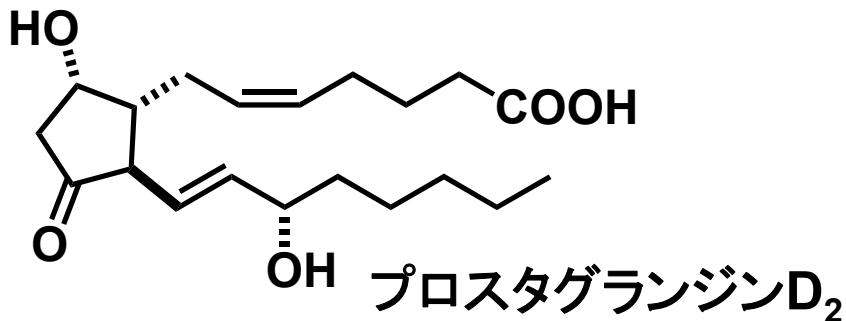
子宮収縮作用

分娩時の適用



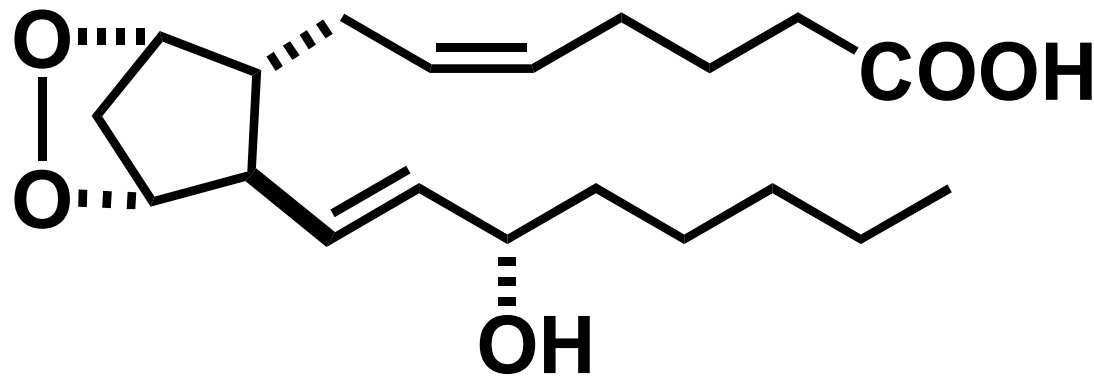
血小板凝集
阻止作用

末梢血管
閉塞症



催眠作用

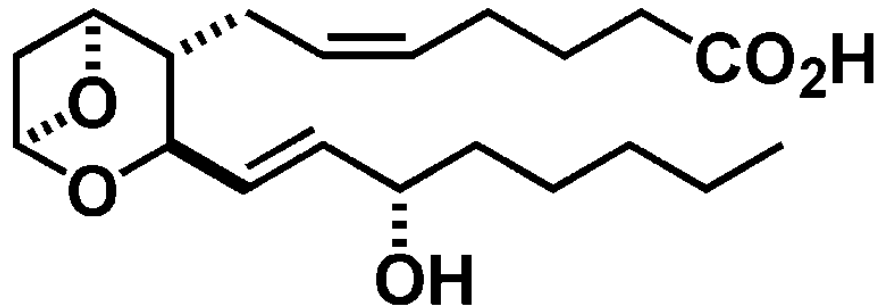
不安定プロスタグランジンの単離と構造決定への展開



プロスタグランジンH₂

不安定プロスタグランジンの 単離と構造決定への展開

血小板中

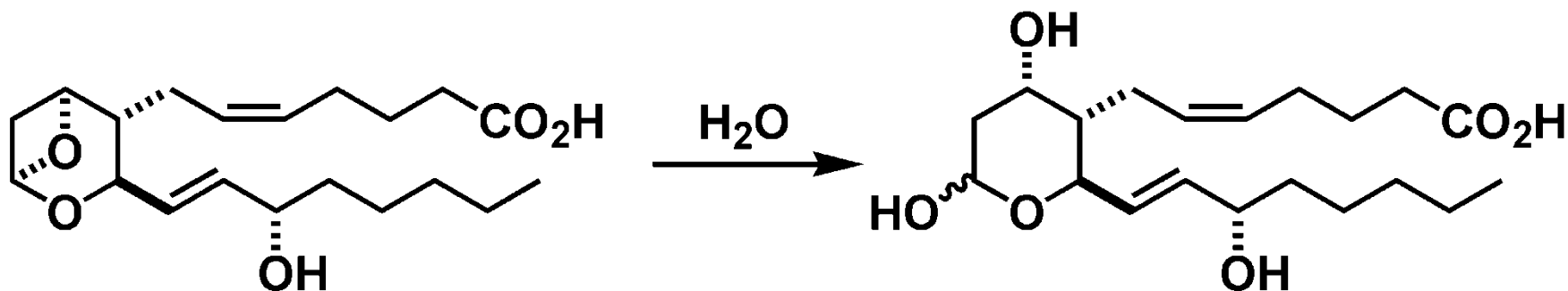


トロンボキサンA₂

水中での半減期30秒

血小板を凝集させる世界最強物質

不安定プロスタグランジンの 単離と構造決定への展開

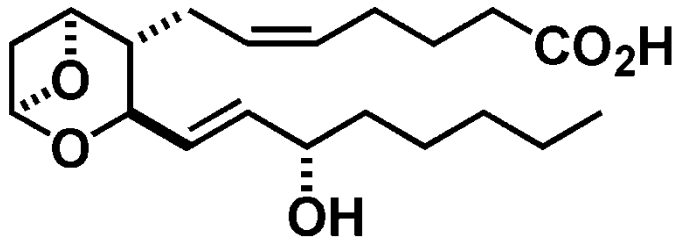
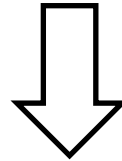


トロンボキサンA₂

トロンボキサンB₂

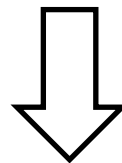
生理作用消滅

血小板を凝集させる世界最強物質



トロンボキサンA₂

生体の恒常性は維持できない

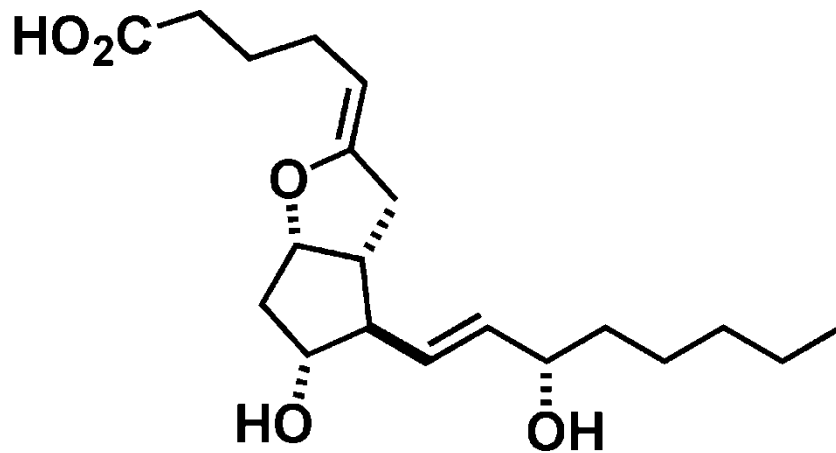


挑戦

血小板の凝集を阻止する最強物質の存在が示唆

不安定プロスタグランジンの 単離と構造決定への展開

動脈壁中で



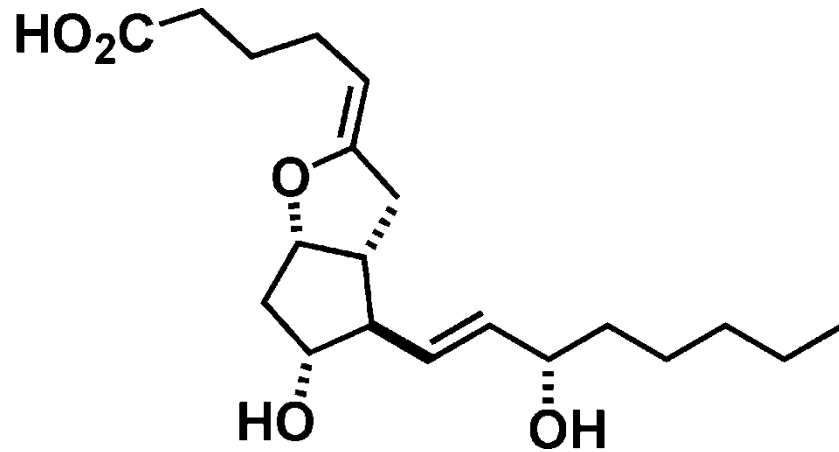
プロスタグランジン_{I₂}

が生合成されることが
発見された

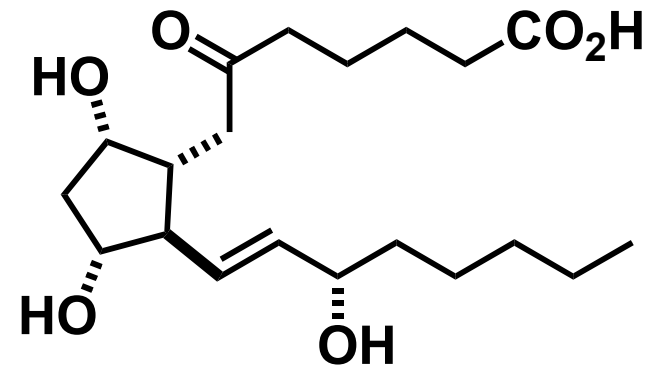
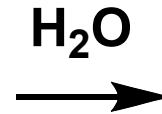
水中での半減期 5分

血小板の凝集を阻止する世界最強物質

不安定プロスタグランジンの 単離と構造決定への展開

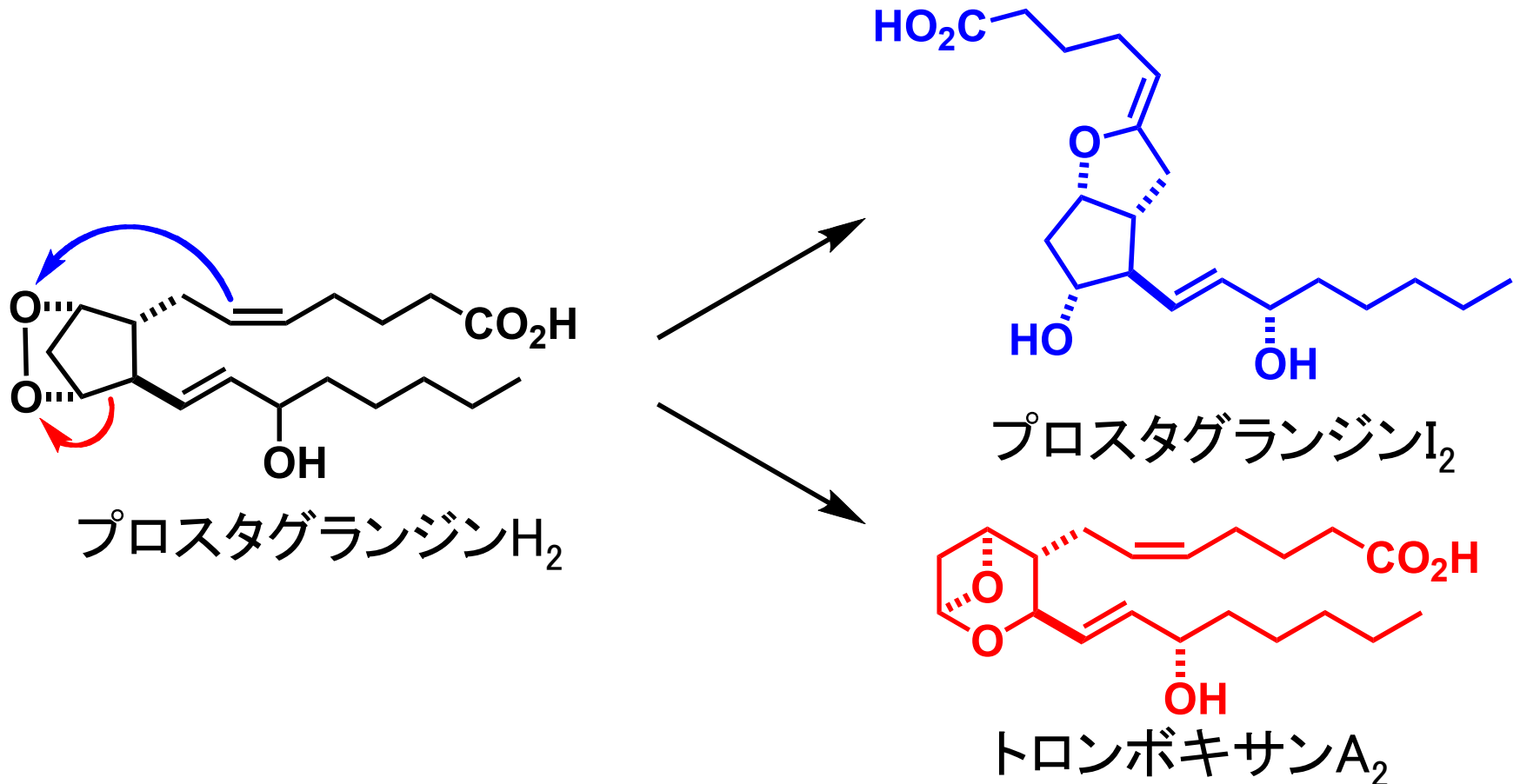


プロスタグランジンI₂



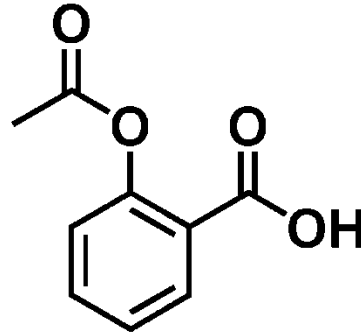
生理作用消滅

不安定プロスタグランジンの 単離と構造決定への展開



完全に逆の生理作用を有する物質が
同一の中間体から生合成される!!

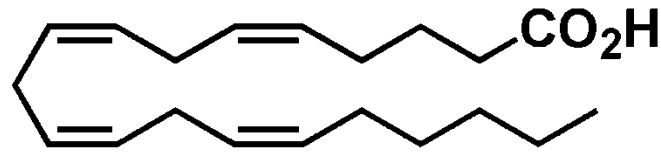
アスピリン：画期的医薬品



心筋梗塞の予防薬の一つ
：米国で100万人による調査結果

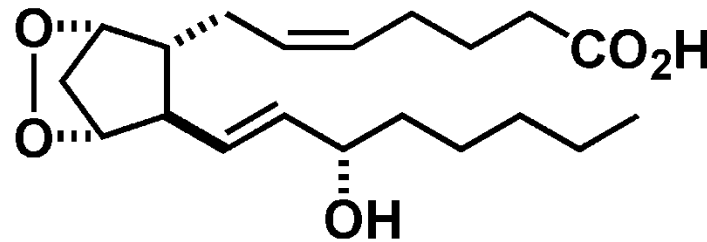
Why ?

アスピリンの生物機能



アラキドン酸

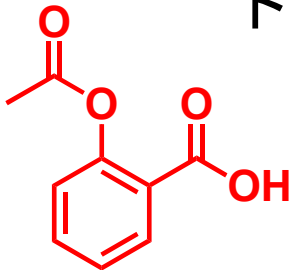
シクロオキシゲナーゼ



トロンボキサンA₂

プロスタグランジンE₂

プロスタグランジンI₂

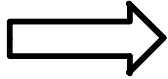


アスピリン はシクロオキシゲナーゼの阻害作用薬

SRS-Aに対する50年間にわたる科学者の挑戦

SRS-Aとは？

(slow reacting substance of anaphylaxis)

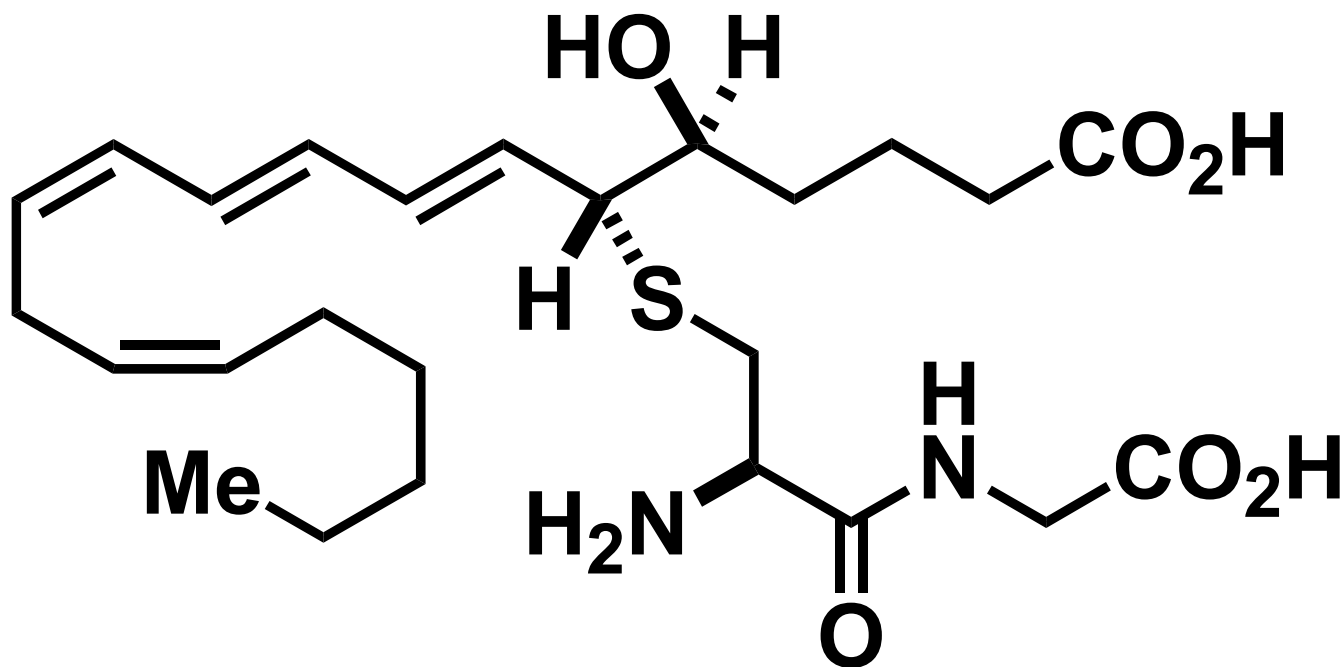
- 気管支平滑筋収縮
 - 小静脈血管平滑筋収縮
 - 好中球走化性増大
 - 血管透過性増加
- 
- 気管支喘息
 - アレルギー反応
 - 炎症反応維持

SRS-Aの構造解明に向けた 科学者の貢献

- 1938-1940年 Feldberg、Kellaway
モルモットの回腸の平滑筋をゆっくりと収縮させる物質(slow reaction smooth muscle-stimulating substance)が発見される。
- 1979年 B. Samuelssonスウェーデン・カロリンスカ研究所
アラキドン酸を前駆物質としてSRS-Aを単離、種々の変換反応の結果から推定構造式を報告
- 1979-1980年 E. J. Corey ハーバード大学
世界初のSRS-Aの純化学合成に成功し、最終的な構造決定

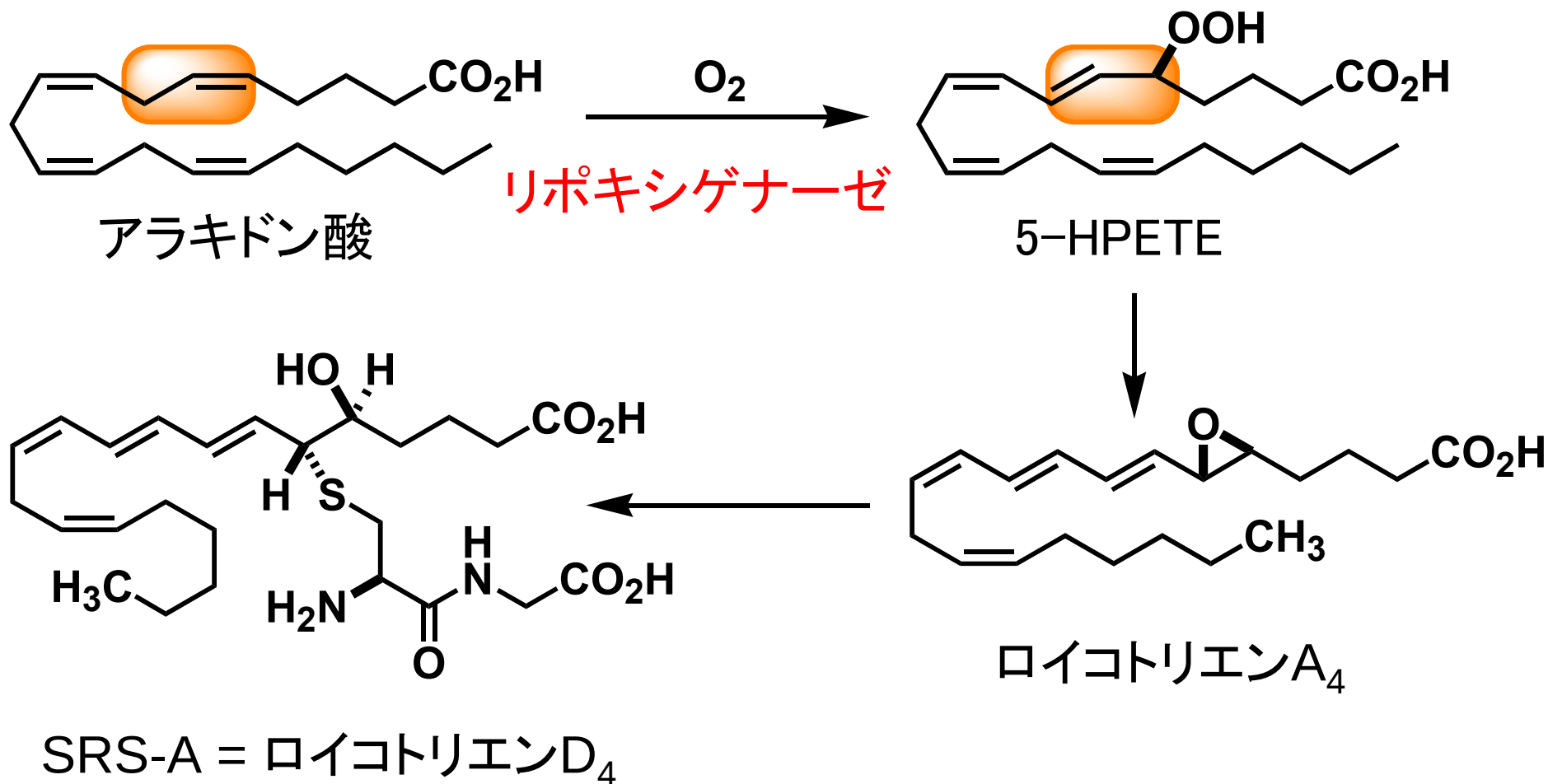
SRS-Aの構造決定

米国ハーバード大学とスウェーデン・
カロリンスカ研究所との共同研究

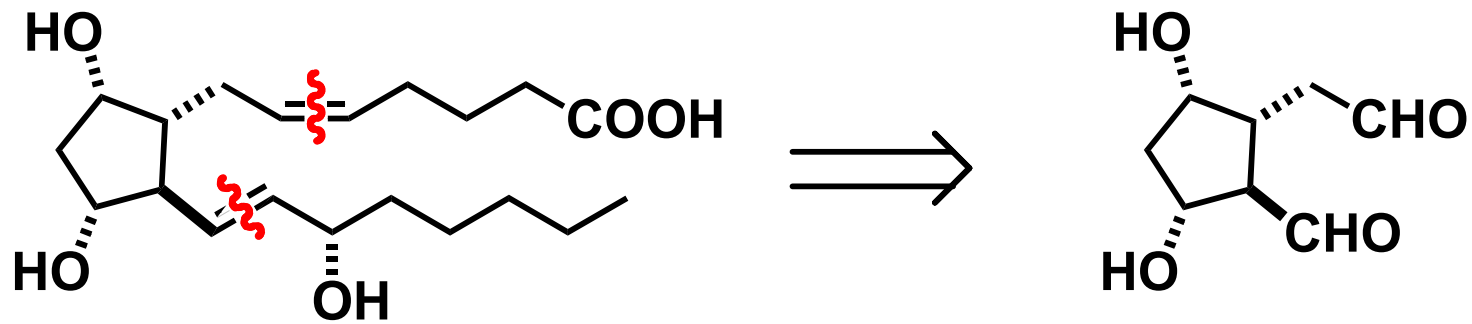


SRS-A

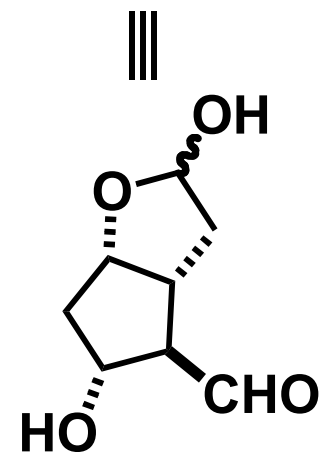
SRS-Aはどのように生合成されるか



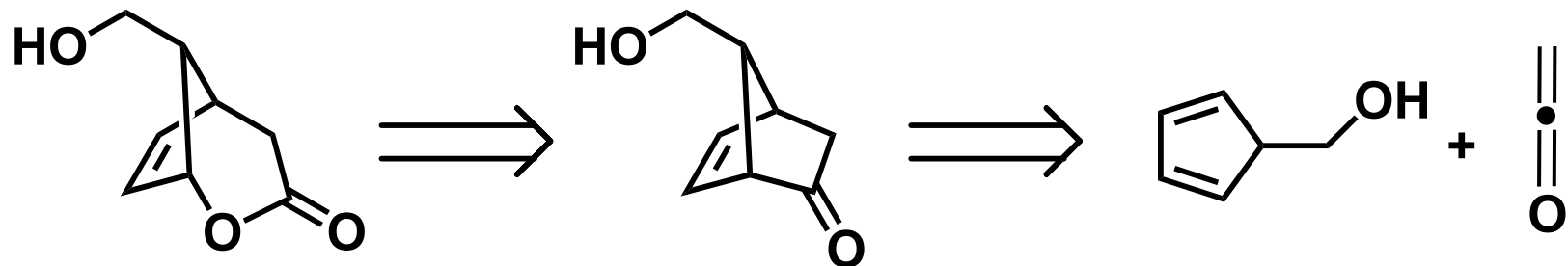
プロスタグランジン研究を飛躍的に 発展させた純化学合成



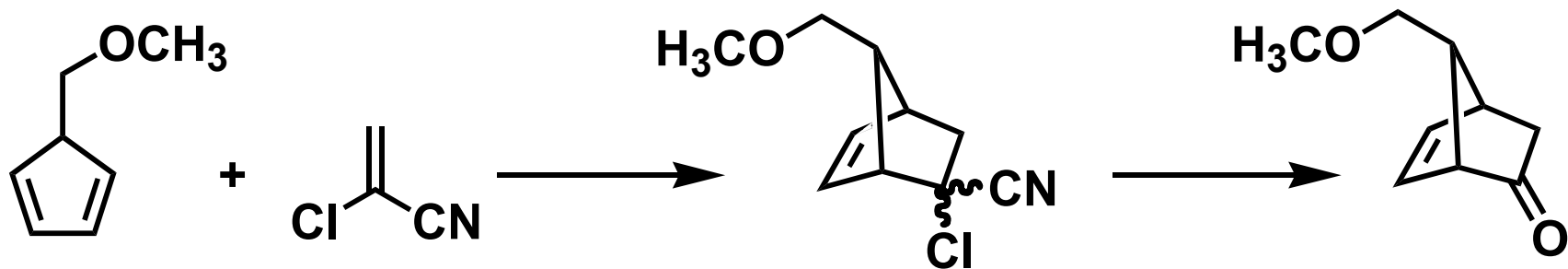
プロスタグランジン $F_{2\alpha}$



プロスタグランジン研究を飛躍的に 発展させた純化学合成

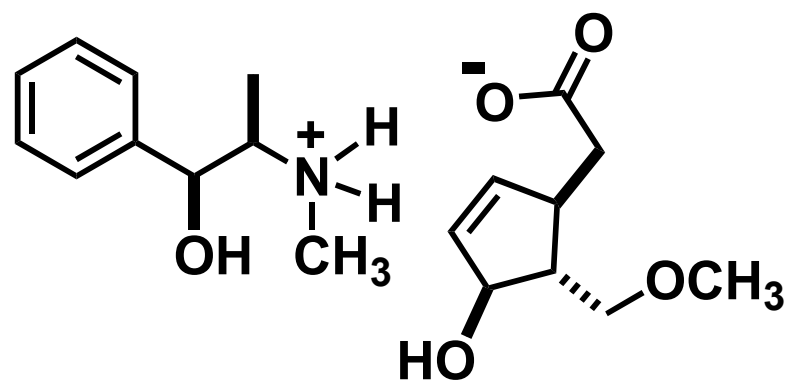
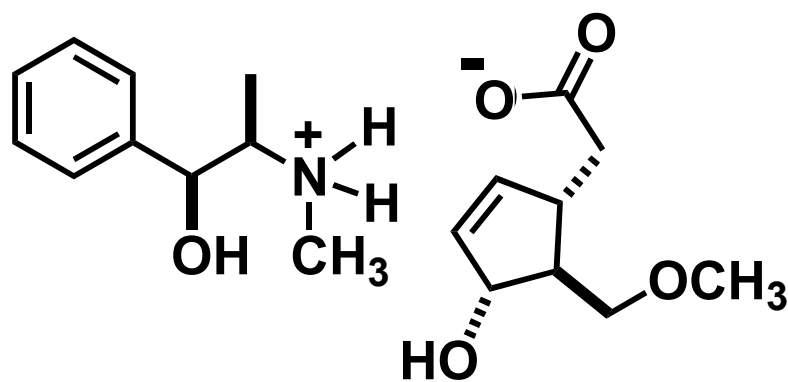


実際の合成

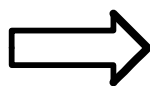


プロスタグランジンの 左手物質と右手物質

光学分割



理想的合成



触媒的不斉合成