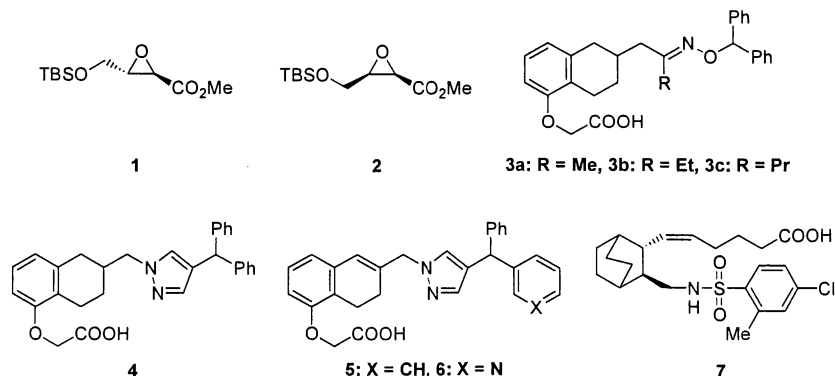




論文審査結果の要旨

プロスタグランジン (PG) はその生理作用が非常に強力であることから、早くより医薬品としての応用が検討されてきた。1974 年産婦人科領域において PGE₂, PGF_{2α} が妊娠末期における陣痛誘発, 陣痛促進, あるいは分娩促進に, また循環器領域では PGE₁ が血行改善 (閉塞性動脈硬化症, Buerger 病など) の目的で使用されている。しかし, これら天然型 PG は, 主作用は非常に強力であるものの, 子宮収縮作用, 降圧作用, あるいは下痢作用といった不可避免的な副作用があり, これら主・副作用の分離を目指した医薬品開発競争が世界中の製薬企業によって展開され, その結果産婦人科, 消化器, 循環器, 眼科領域においていくつかの誘導型 PG が上市されるに至った。一方, 1980 年代以降 Coleman らにより総合的な PG 受容体の分類研究がなされ, PGD, PGE, PGF, PGI および TXA に対応する 5 種類の受容体の存在が提唱され, PG 関連医薬品開発に関する新しい方向が示唆されるとともに, 成宮らによる各受容体のクローニングの成功によって受容体を用いた実験が可能になった。

本申請者は, この期を逃さず, PG 受容体選択的に作用する化合物を合成できれば, 分子設計・合成・構造解析・薬理活性試験・分子設計のサイクルを繰り返すことによって, 作用分離の道が見えてくると考え, 果敢な挑戦を開始した。申請者は, 世界中の製薬企業が競合する厳しい条件の下で, 自らの有機合成の力量を駆使して設計・合成した約1000化合物を用いて系統的な実験を繰り返し, 結果として先導的な役割を果たすと考えられるPG受容体活性鍵化合物に探り当ててことに成功した。このような研究は, 一方ではPGの生化学的な情報の整理と確実な知識の蓄積に基づいた判断がなければ不可能であることは明白である。従って, 申請者の研究成果は, 申請者の有機化学者としての力量の質の高さを示すのみならず, 医薬品化学者としての同様の資質を証明するものでもあり, 博士の学位に十分に値するものであると評価した。