



ものづくり ひとづくり 未来づくり

国立大学法人

名古屋工業大学

解禁時間:平成29年8月2日午前3時(アメリカ東部標準時間8月1日午後2時)

ラセミ化しないサリドマイドの開発

～フッ素が拓く創薬～

ポイント

- 1950年代に薬害を起こしたくすりサリドマイドは、現在、多発性骨髄腫の重要な治療薬として使われていますが、ラセミ化による催奇形性(胎児に奇形が起こる危険性)の副作用の問題は解決されていません。
- サリドマイドの水素をフッ素に置き換えたフルオロサリドマイドでは、懸念されているラセミ化は起こらず、しかも多発性骨髄腫細胞株の細胞死が増強されることが判明しました。また鏡像異性体間でその生理作用に顕著な差が見られました。
- フルオロサリドマイドはサリドマイドとは違い、血管新生を阻害せず、むしろ若干促進することも判明しました。これらの成果により催奇形性の無い多発性骨髄腫治療薬の開発研究が加速されると期待されます。

名古屋工業大学大学院工学研究科の柴田哲男(しばたのりお)教授らは、サリドマイドのラセミ化に起因する水素をフッ素で置き換えたフルオロサリドマイドを開発し、その鏡像異性体に関わる生理活性の詳細をはじめて明らかにすることに成功しました。

サリドマイドは、1950年代に催眠鎮静薬として販売された医薬品です。しかし、妊婦が服用すると奇形児が生まれるケースが相次ぎ、その使用が中止されました。そのサリドマイドは、現在、多発性骨髄腫の治療薬として再認可されています。ただし問題は、サリドマイドが持つ催奇形性は残ったままであることです。サリドマイドの催奇形性には、サリドマイドの鏡像異性との深い関係が指摘されています。サリドマイドはアミノ酸などと同様に、鏡像異性の関係にある右手型と左手型の分子が存在します。そのうち、左手型サリドマイドのみに催奇形性があると考えられています。そのため、安全な右手型のサリドマイドの使用が不可欠ですが、実際には、サリドマイドは右手型と左手型の混合物として薬物療法に用いられます。これは安全な右手型サリドマイドを服用しても、私たちのからだの中で左手型との混合物に変化してしまうためです。この現象をラセミ化といいます。

柴田教授らの研究グループは、このラセミ化に関わる水素をフッ素に置き換えたフルオロサリドマイドのラセミ体合成を今から20年近くも前に報告しています。炭素とフッ素の化学結合は水素に比べて強いため、フルオロサリドマイドはラセミ化しません。しかもフッ素は水素に次いで小さな原子で、医薬品分子構造の一つの水素をフッ素に置き換えても、その化学構造に大きな変化はありません。そのため、フルオロサリドマイドの右手型、あるいは左手型を別々に使用することで、サリドマイドが持つ右手型と左手型の生理作用を分離出来ると大いに期待されましたが、フルオロサリドマイドの右手型、左手型の作り分けの煩雑さも加わり、生理作用の詳細は、長い間、不明のままでした。今回、柴田教授らは、フルオロサリドマイドの右手型および左手型を不斉フッ素化反応にて作り分け、それぞれについて多発性骨髄腫細胞株に対する生理作用の詳細を調べました。不斉フッ素化反応は、狙った位置

の右手面,あるいは左手面に選択的にフッ素原子を導入する手法です。選択性発現の鍵は,マラリア治療薬の一つであるキニーネ誘導体を用い,存在させる金属イオン等の違いにより,鏡像異性体の右手型と左手型を容易に作り別けることができるという手法です。フルオロサリドマイドの鏡像異性体を作り別けた結果,右手型,左手型ともに,従来のサリドマイドよりも強い細胞死が見られ,とりわけ右手型のフルオロサリドマイドにもっとも顕著な細胞死誘導があることが分かりました。さらにフルオロサリドマイドはサリドマイドとは正反対に血管新生を阻害することなく,むしろ若干促進することがわかりました。血管新生阻害は,催奇形性と深く関与していると考えられており,この実験結果は,フルオロサリドマイドが催奇形を持たない安全な多発性骨髄腫の治療薬になりうる可能性を示唆します。実際に柴田教授らは,フルオロサリドマイドは催奇形性を示さないという実験結果を別途報告していることから,今回の実験結果は,そのことを裏付ける重要な証拠でもあります。

その一方で,右手型,左手型ともに催奇形性を示さない可能性が大いに高まったことから,半田宏教授(東京医科大学)らによって突き止められた,サリドマイドの標的タンパク質であり催奇形性の主要な標的因子であるセレブロンとの結合関係はどのようになっているのかに,強い関心が持たれます。今後,多発性骨髄腫に対する活性発現のメカニズムにまで一層踏み込んだ研究成果が期待されます。

わずかひとつの元素で,サリドマイドの性質をがらりと変えたフッ素。小さくても自己主張の強い元素と呼ばれる所以です。

本研究は,徳永恵津子研究員(名古屋工業大学),秋山秀彦教授(藤田保健衛生大学医療科学部),原英彰教授(岐阜薬科大学)Vadim A. Soloshonok教授(バスク大学,スペイン)らの協力を得て行ったものです。

本研究成果は,2017年8月2日午前3時(アメリカ東部標準時間8月1日午後2時)に科学誌「PLOS ONE」のオンライン速報版で公開されます。

本研究は,独立行政法人 科学技術振興機構「低エネルギー,低環境負荷で持続可能なものづくりのための先導的な物質変換技術の創出(JST-ACT-C)」,公益財団法人 武田科学振興財団 等の支援を受けて実施しました。

【内容に関するお問い合わせ先】

名古屋工業大学大学院工学研究科

教授 柴田哲男

Tel: 052-735-7543

E-mail: nozshiba@nitech.ac.jp

【広報に関するお問い合わせ先】

国立大学法人名古屋工業大学 企画広報課 広報室

牧野円香

Tel: 052-735-5322

E-mail: pr@adm.nitech.ac.jp

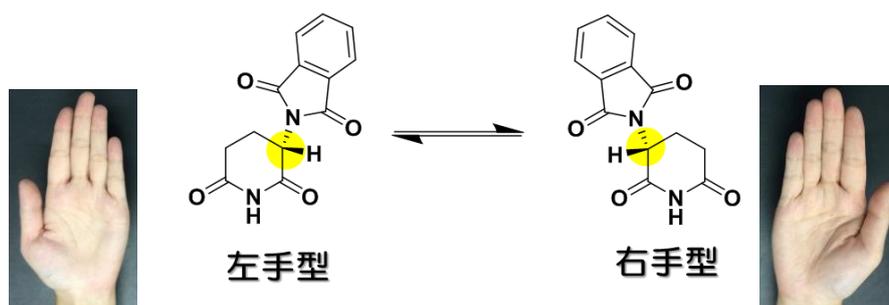
<研究の背景と経緯>

サリドマイドは今から 60 年ほど前に、当時の西ドイツで催眠鎮静剤として発売され、その後日本をはじめ世界各国で取り扱われた医薬品です。しかし、妊娠中に服用すると胎児に重篤な四肢奇形を起こす副作用があることが確認され使用禁止になりました。ところが、その後の研究でサリドマイドにはエイズやハンセン病といった治療困難な疾患に対して有益な治療効果があることがわかってきました。そして今世紀になって多発性骨髄腫の治療薬として、再び認可され、使用されるに至っています。サリドマイドに加え、続いて開発されたサリドマイド誘導体であるレナリドミドやポマリドミドの3つの医薬品は、骨髄腫細胞を殺傷し、病気の進行を遅らせる薬物療法において重要な位置づけにあります。

サリドマイドが化学者の注目を集めたのはその特異な生理作用だけでなく、生理作用と鏡像異性との関係にもあります。1979年に独ミュンスター大学の V. G. Blaschke 教授らは、サリドマイドに存在する二つの鏡像異性体を分離し、それぞれの催奇形性を検査したところ、左手型のサリドマイドのみに重篤な催奇形性があることを見つけました。続いて独ハノーバー大学の H. Nau 教授によっても類似の実験報告がなされました。そのため、サリドマイドの左手型催奇形性説は確実なものとなり、サリドマイドの右手型異性体のみが医薬品化されていれば、薬害を防ぐことが出来たのではないかと一般認識が広まりました。この出来事は、有機合成化学における不斉合成の重要性を謳う好例として、しばしば引用されています。しかし、再調査によって、サリドマイド鏡像異性体は生体内で容易にラセミ化することがわかり、異性体分離による催奇形性の除去は不可能であることがわかりました。現在もサリドマイドがラセミ体のまま使用され続ける理由はこのためです。

柴田教授らは、サリドマイドのラセミ化に関わる水素をフッ素で置き換えたフルオロサリドマイドを開発すれば、鏡像異性に基づく生理作用を分離出来ると考えました。フッ素は水素に次いで小さな原子であるため、サリドマイドの水素をフッ素で置き換えたフルオロサリドマイドでも、生体はその微妙な差異を識別できずに、サリドマイド同様に代謝系に取り込むと推測できます。そのうえ、フッ素と炭素の化学結合は炭素原子がつくりうる中で最も強固であるため簡単には切断できず、右手型、左手型ともにラセミ化問題を回避出来ます。この考えに基づき、柴田らがフルオロサリドマイドを合成したのは、今から18年前の1999年です。しかしながらこの合成手法はフルオロサリドマイドのラセミ体合成のみであったため、右手型、左手型のフルオロサリドマイドの生理作用を調査するには不十分でした。

サリドマイド(生体内で右手型と左手型の混合物となる:ラセミ化する)



フルオロサリドマイド(ラセミ化しない)

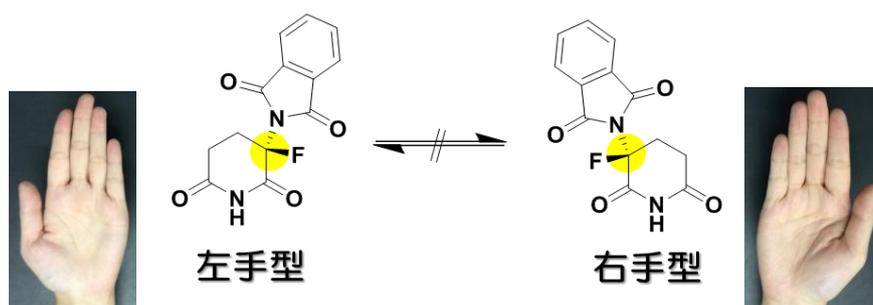


図1 サリドマイドとフルオロサリドマイドの化学構造とその鏡像異性体(右手型, 左手型)との関係

<研究の内容>

今回、柴田教授らは、フルオロサリドマイドの右手型および左手型の入手にあたり、不斉フッ素化反応を用いることにしました。不斉フッ素化反応は、狙った位置の右手面、あるいは左手面に選択的にフッ素原子を導入する手法です。選択性発現の鍵は、マラリア治療薬の一つであるキニーネ誘導体を用い、存在させる金属イオンやリガンド等の違いにより、鏡像異性体の右手型と左手型を高い純度(光学純度)で作り別けることができるという手法です。

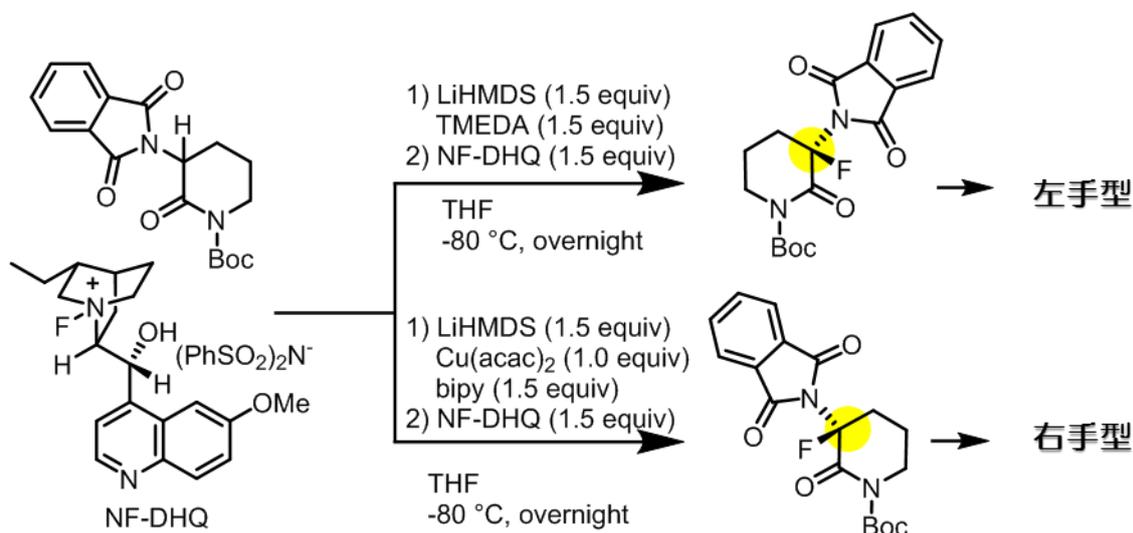


図2 不斉フッ素化法によるフルオロサリドマイドの鏡像異性体(右手型, 左手型)の作り別け

柴田教授らは、フルオロサリドマイドの鏡像異性体を作り別けたのち、フルオロサリドマイドのラセミ体、右手型および左手型をそれぞれ用いて、多発性骨髄腫細胞株に対する抗腫瘍効果に関して、アポトーシス誘導(細胞死)を指標にすることで調べました。その結果、ラセミ体、右手型および左手型のフルオロサリドマイドは、従来のサリドマイドよりも強い細胞死が見られ、とりわけ、サリドマイド右手型に相当するフルオロサリドマイドにもっとも顕著な細胞死誘導が観察出来ました。さらにサリドマイドに特徴的な血管新生阻害作用を調べました。その結果、驚くべきことに、フルオロサリドマイドは、血管新生を阻害することなく、むしろ若干促進することが判明しました。これはサリドマイドとは正反対の結果です。

表1 サリドマイドおよびフルオロサリドマイドの比較

	ラセミ化	細胞死誘導 多発性骨髄腫 H929	腫瘍壊死因子(TNF) α 産生抑制	血管新生	催奇形性
サリドマイド	する	あり	あり	阻害	あり(左手型)
フルオロ サリドマイド	しない	あり(強い, 左手型) あり(非常に強い, 右手型)	あり(強い, 左手型) あり(さらに強い, 右手型)	促進	なし

<今後の展開>

柴田教授らは、フルオロサリドマイドは、催奇形性を示さないという実験報告を別途にしていますが、その作用機序が不明であるため、明確な結論を出すにはさらなる研究が必要でした。今回、フルオロサリドマイドは血管新生を抑制しない事実が明らかとなりました。血管新生阻害と催奇形性は深く関わっていることより、今回の研究成果は、フルオロサリドマイドは催奇形性を示さないという事実を強く裏付けるものです。そのうえ、多発性骨髄腫

に対する活性が増強していることから、安全に服用できる多発性骨髄腫治療薬となる可能性が示唆されました。

また、サリドマイドの催奇形に関する研究は、半田宏教授(東京医科大学)らによって詳細に調べられ、サリドマイドの標的タンパク質はセレブロンであることが特定されております。さらに半田宏教授、箱嶋敏雄教授(奈良先端科学技術大学院大学)らによってセレブロン・サリドマイドの複合体の三次元立体構造も明らかにされております。この事実を踏まえると、柴田教授らの開発したフルオロサリドマイドは、サリドマイドとは全く異なる作用機序で多発性骨髄腫に対する活性を示したと推測されますが、その詳細については今後の研究を待つこととなります。

<おわりに>

原子番号9番のフッ素。大きさ的には比較的小さく、ハロゲンの中でも異端児と呼ばれる取り扱いに注意を要する元素です。このわずかひとつの元素が、サリドマイドの性質をがらりと変え、新しい息吹を吹き込みます。フッ素が小さくても自己主張の強い元素と呼ばれる所以です。

本研究成果を広報し、他分野の研究者からの情報および協力を集め、有効な医薬品の開発に発展させたいと考えています。

<発表論文情報>

論文名: Biological evaluation of both enantiomers of fluoro-thalidomide using human myeloma cell line H929 and others

(多発性骨髄腫細胞株 H929 等を用いたフルオロサリドマイドの両光学異性体の生物評価)

発表雑誌: PLOS ONE

著者: Etsuko Tokunaga, Hidehiko Akiyama, Vadim A. Soloshonok, Yuki Inoue, Hideaki Hara & Norio Shibata*

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182152>

<内容に関するお問い合わせ先>

柴田哲男(シバタノリオ)

名古屋工業大学大学院工学研究科 教授

〒466-8555 名古屋市昭和区御器所町

Tel&Fax: 052-735-7543

E-mail: nozshiba@nitech.ac.jp

<広報に関するお問い合わせ先>

国立大学法人名古屋工業大学

企画広報課 広報室 牧野円香

Tel: 052-735-5322

E-mail: pr@adm.nitech.ac.jp