

サリドマイドはなぜ四肢奇形をひきおこすのか

二村友史

サリドマイドは1957年に催眠鎮静薬としてドイツで発売され、不眠症や手術前の鎮静、つわりの緩和に使用された薬剤である。しかし、サリドマイドを妊婦が服用すると、胎児にアザラシ症や無耳症と呼ばれる重度の先天異常を引き起こすことが明らかになり深刻な薬害事件へと発展した。サリドマイドの催奇形性について、サリドマイドの立体異性や酸化ストレス誘導活性、血管新生阻害活性などの関与が示唆されてきたが、エナンチオマー間の薬効の差は実はほとんど認められず、またサリドマイドの標的分子も不明であった。一方で近年、サリドマイドは多発性骨髄腫やハンセン病に対する有効性が明らかになり、これらの疾病治療薬としてその臨床的有効性が見直されている。今回筆者らは、サリドマイドを用いたケミカルバイオロジー研究により、催奇形性の発症機構を明らかにした。この研究により、催奇性のないサリドマイド誘導体の開発が強く期待される。

紹介論文

Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity

T. Ito, H. Ando et al. & H. Handa * (Tokyo Institute of Technology)

Science, **327**, 1345-1350 (2010)

要旨

薬害事件で悪名高いサリドマイドは、現在、多発性骨髄腫やハンセン病に対する有効性から、厳格な使用制限のもと、これらの疾病治療薬として用いられている。筆者らは、サリドマイドの催奇形性発症メカニズムの解明を目的とし、その標的分子の同定を試みた。半田らは独自に開発した磁気ビーズの技術を応用し、cereblon (CRBN)をサリドマイド結合タンパク質として同定した。さらなる詳細な解析により、① CRBNがDDB1、Cu14A、Roc1に形成されるE3ユビキチンライゲース複合体の基質認識タンパク質を担うこと、② サリドマイドはCRBNに結合するとE3複合体のライゲース活性を抑制し、その下流で四肢発達に必要なFGF8の発現を抑制することを明らかにした。

参考論文

High-performance affinity beads for identifying drug receptor

N. Shimizu et al. & H. Handa (Tokyo Institute of Technology)

Nature Biotechnology, **18**, 877-81 (2000)