

# How thalidomide makes its mark

## サリドマイドが作用する仕組み

Heidi Ledford doi:10.1038/news.2009.462/11 May 2009

胎児の血管新生に薬剤が及ぼす作用が、手足の形成異常の原因とみられる。

妊婦のつわりを軽減する薬としてサリドマイドが売り出されてから、かれこれ 50 年以上経った。このたびようやく、この薬剤が重度の出生時欠損を引き起こす仕組みが明らかになったようである。

アバディーン大学（英国）の Neil Vargesson らは、ニワトリでの実験により、妊娠初期のサリドマイド服用が原因で手足に奇形のある子どもが生まれたことに、この薬の血管新生を阻害する作用がかかっている可能性を示唆した<sup>1</sup>。この知見は、こうした副作用のない、類似の化合物を開発するうえで役立つものと考えられる。

1961 年にサリドマイドが市場から回収されるまでに、手足の奇形やその他の出生時欠損をもって生まれた子どもの数は 1 万人に上った。その後、この薬剤はハンセン病や多発性骨髄腫の治療薬として、市場に再登場した。米国ではサリドマイドの入手が厳重に規制されており、女性の場合、月 1 回の妊娠検査の結果が陰性でなければ、処方してもらえない。しかし、

一部の国々では、サリドマイドの入手がたやすく、そのため、出生時欠損が再び問題化する可能性がある。

### 扱いの難しい治療薬

しかし、サリドマイドは研究するのが難しい薬剤である。この化合物は肝臓で代謝的に活性化され、そこで分解されて、おそらく 100 種類以上の化合物が生成する。これらのそれぞれ（もしくは、どれかの組み合わせ）が、四肢の形成異常の原因になっている可能性がある。そのうえ、サリドマイドは、実験に広く使われているマウスやラットなどの動物では、それほど重度の出生時欠損を引き起こさない。

Vargesson の共同研究者で、米国立がん研究所（メリーランド州ベセスダ）の薬理学者 William Figg は、サリドマイドの多数ある代謝産物を特定し単離することに着手した。そのおかげで、Vargesson たちはニワトリでこれらの代謝化合物の作用を調べることができた。ニワトリは、サリドマイドで出生時欠損が生じる動物モデルの 1 つである。探索の結果、サリドマイドの分解産物に化学的・構造学的に似ていて、重度の四肢欠損症を引き起こす化合物が 1 つ浮かび上がった。この化合物は CPS49 とよばれるもので、新しい血管の発生を阻害することがわかっている。

そして、ニワトリの胚で、妊婦のサリドマイド服用時期に当たる発生時期に CPS49 を投与したところ、四肢の発生に選択的に作用し、胚のその他の部分には影響がないという、めざましい結果が得られた。Vargesson によると、その時期のニワトリ胚では、胴体部分の血管はかなりでき上がっているが、四肢の血管はちょうどでき始める時期に当たるといふ。また、それよりも早い、ニワトリの胚で血管が構築されようとしている時期に、CPS49 を

投与すると、胚が死んでしまった。一方、四肢の血管形成の時期よりも遅い時期に CPS49 を投与した場合、四肢の形成異常はさほど重症にならなかった。

Vargesson はこの何年かの中に、サリドマイドの悲惨な副作用を説明しようとする 30 種類以上の仮説を検討しており、血管成長の阻害もそのうちの 1 つだった。しかし、それらの仮説の中に、阻害作用を裏付ける十分なデータがあるものはほとんどなかった。今回の研究によって、血管新生の阻害が重要な原因の 1 つであることがはっきり確認できたのだと、ケルン大学（ドイツ）の細胞生物学者である Jürgen Knobloch は話す。

Knobloch の研究チームは以前、発生中のニワトリの四肢の細胞をサリドマイドにさらすと、活性酸素によってストレスが生じることを明らかにしている<sup>2</sup>。「ストレスが生じた結果として、細胞の生存に不可欠な一部のシグナル伝達経路が減弱する方向に調節（下方制御）されるのです」と彼はいう。Vargesson たちの研究結果は、遺伝子発現の変化が血管成長の阻害後にしか起こらないことを示しているので、酸化ストレスはサリドマイドが血管に及ぼす作用の下流に当たるのではないかと、Knobloch は考えている。

これらの研究結果は、サリドマイドが手足に及ぼす影響を説明するうえで重要なものだが、同じくサリドマイドによって起こる神経や耳への影響といった、重大なほかの出生時欠損への取り組みはなされていないと、マサチューセッツ小児総合病院（米国、ボストン）の Lewis Holmes はいう。そして「まだ謎は残されているのです」と締めくくった。 ■

1. Therapontos, C. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* doi:10.1073/pnas.0901505106 (2009).  
2. Knobloch, J. et al. *FASEB J.* **21**, 1410-1421 (2007).



サリドマイド禍被害者である、世界的に有名なドイツ人バリトン歌手トーマス・クヴァストホフ。