

サリドマイド加水分解産物の単結晶 X 線構造解析

Crystal structure analysis of hydrolysis products of Thalidomide

早大¹, 産総研², 早大科健機構³ ○乙川 光平¹, 荻野 禎之¹, 石川 和彦¹, 田中 真人²,
城 始勇³, 逢坂 哲彌¹, 朝日 透¹

Waseda Univ.¹, AIST.², ASMeW³ ○Kohei Otagawa¹, Yoshiyuki Ogino¹, Kazuhiko Ishikawa¹, Makoto
Tanaka², Moto Shiro³, Tetuya Osaka¹, Toru Asahi¹.

E-mail: tasahi@waseda.jp

サリドマイド (TD) は 1957 年に睡眠薬や妊婦のつわりを抑える薬として販売されたが、妊婦が服用するとその胎児に奇形が生じるという副作用が販売後に指摘され中止された。しかし、近年、TD がハンセン病や多発性骨髄腫等の難病に対して有効であることが判明し、一部の疾患の治療薬として使用が再認可されている。TD はキラル分子であり、この鏡像異性体は S 体, R 体と区別される。販売中止後の研究で、S 体のみが催奇形性を有することが報告された^[1]。しかし、TD は片方の異性体のみを生体に投与しても、他方の異性体に変化するキラル反転と呼ばれる現象が進行するため^[2], R 体のみを投与しても副作用を抑えることは出来ない。さらに、TD はキラル反転を起こすだけでなく、生体内で容易に加水分解される性質も持っている。その加水分解産物もキラル分子である。Fig 1 に示したように、生体内において複雑かつ速やかに代謝される性質を持つため、現在でもその詳細な薬理作用メカニズムは明らかとなっていない。

われわれは TD の加水分解産物が薬理作用に重要な役割を果たしている可能性があると考えている。加水分解産物の物理化学的性質を調べ、その結果と量子化学計算等を利用した解析により、TD の薬理作用の解明に資することを目指している。Fig 2 に TD の加水分解産物である α -(2-carboxybenzamido)glutamine (CBG) と phthaloylglutamine (PG) の単結晶 X 線構造解析の結果を示す。本発表では加水分解産物の単結晶 X 線構造解析の結果とそこから得られる物理化学的性質を中心に報告する。

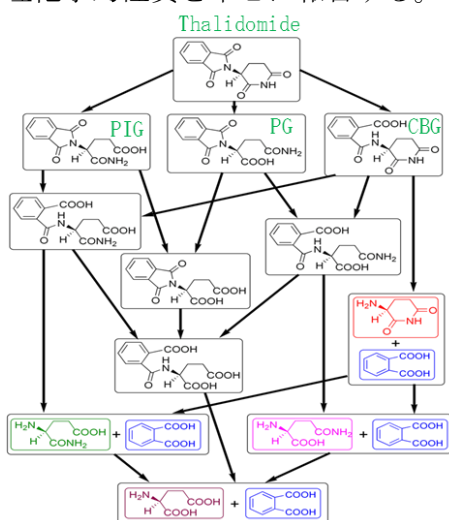


Fig 1. Hydrolysis pathway of TD

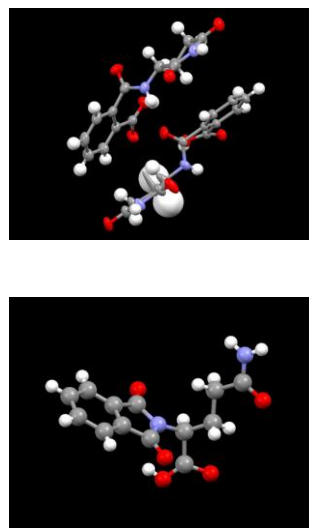


Fig 2. Steric structure of CBG(up) and PG(down)