

早稲田大学
東京科学大学
名古屋工業大学
東京大学大学院工学系研究科

温度によるサリドマイド結晶の構造変化を明らかに 分子環境と結晶熱膨張の関係の新たな知見で、キラル医薬品の結晶化や品質確保に期待

発表のポイント

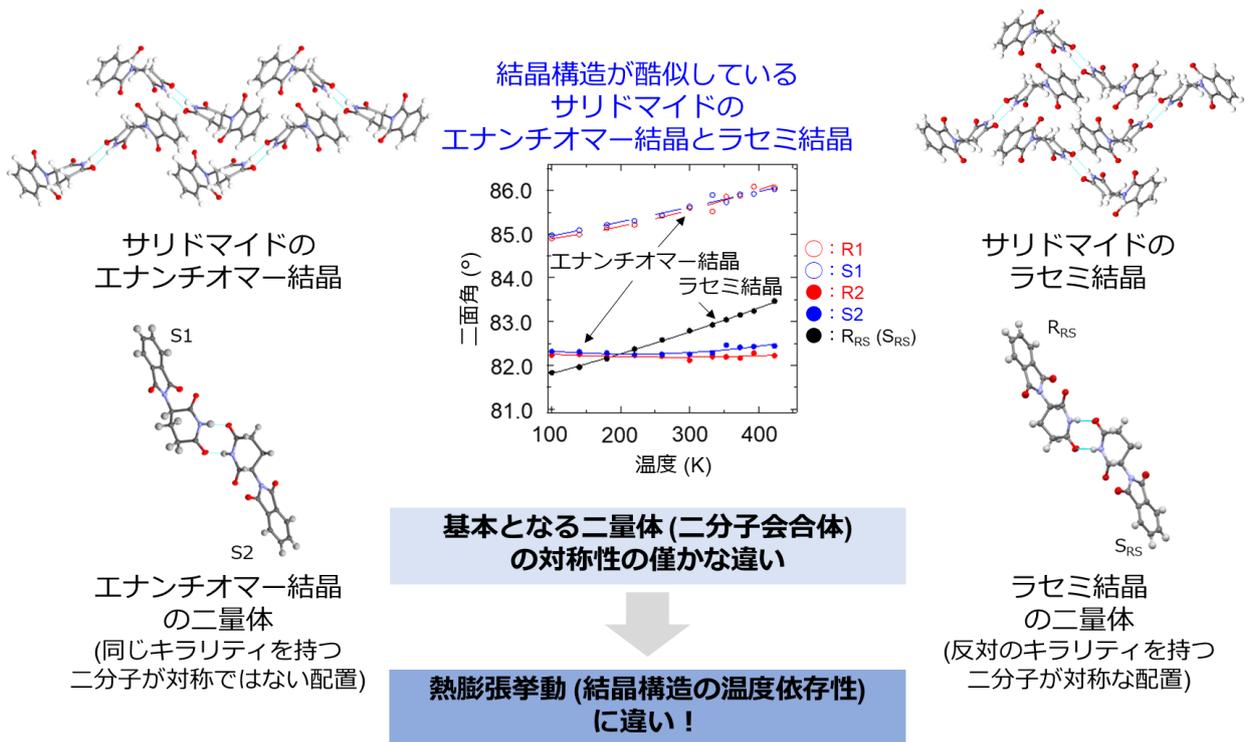
- 難治性疾患の治療薬としての薬効と薬害に繋がる催奇形性の性質をもつ、キラルな化合物サリドマイドについて、一方の鏡像異性体（R体またはS体）のみで構成される「エナンチオマー結晶」と等量のR体とS体から構成される「ラセミ結晶」の単結晶を育成し、世界で初めてサリドマイドの結晶構造の温度依存性を広い温度領域で測定し、エナンチオマー結晶とラセミ結晶の結晶構造の温度依存性に違いが見られることを明らかにしました。
- 結晶構造が酷似しているエナンチオマー結晶とラセミ結晶において、その基本となる二量体の対称性の僅かな違いにより、両者の熱膨張挙動に違いが見られることが明らかとなりました。
- この成果は、キラル医薬品の結晶化や品質確保に関する基礎的な知見となるとともに、分子結晶の構造と特性に関わる実験的および計算的アプローチにおいても有用な知見となります。

早稲田大学理工学術院の朝日透（あさひとおる）教授、同大学総合研究機構の中川鉄馬（なかがわけんた）主任研究員、中西卓也（なかにしたくや）上級研究員、同大学大学院先進理工学研究所一貫制博士課程2年の松本綾香（まつもとあやか）、東京科学大学理学院化学系の関根あき子（せきねあきこ）助教、名古屋工業大学生命・応用化学類の柴田哲男（しばたのりお）教授、東京大学大学院工学系研究科の佐藤宗太（さとう そうた）特任教授らの共同研究グループは、世界で初めてサリドマイドの結晶構造の温度依存性を広い温度領域で測定し、エナンチオマー結晶とラセミ結晶の結晶構造の温度依存性に違いが見られることを明らかにしました。本研究成果は、キラル医薬品の結晶化や品質確保に役立つ基礎的な知見となるとともに、分子結晶の構造と特性に関わる実験的および計算的アプローチにおいても有用な知見となると期待されます。

本研究成果はアメリカ化学会により発行される「Journal of the American Chemical Society」にて2025年3月27日（木）にオンライン公開されました。

キーワード：

サリドマイド、単結晶 X 線構造解析、キラル、エナンチオマー、ラセミ（体）、二量体、熱膨張係数



図：本研究成果の概要

(1) これまでの研究で分かっていたこと

自然界に溢れる左右の非対称性はキラリティ^{※1}と呼ばれ、鏡像と互いに重ね合わせられない性質があります。サリドマイドは、鏡像異性体^{※2}の存在するキラルな薬剤の代表例として知られ、催眠・鎮静剤や制吐剤として開発されましたが、妊婦が服用した際に生まれる胎児の催奇形性^{※3}の報告を受けて販売が一旦中止され、世界中で大きな問題となりました。その後の研究で、サリドマイドの鏡像異性体(R体とS体)のうち、一方(S体)にのみ催奇形性があると報告されています。現在では、がん(多発性骨髄腫)やハンセン病など複数の難病に対する薬効が明らかとなり、サリドマイドは再び注目を集めています。

サリドマイドの結晶には、R体またはS体のみで構成される「エナンチオマー結晶」と、等量のR体とS体から構成される「ラセミ結晶」があり、ラセミ結晶には二つの多形(α形とβ形)が存在します。サリドマイドのエナンチオマー結晶とα形ラセミ結晶では、どちらも二量体(二分子会合)^{※4}が構造の基本となり、結晶中の分子の配置や分子間の距離は酷似しています。エナンチオマー結晶中の二量体では「同じキラリティを持つ二分子が対称ではない配置」にあり、ラセミ結晶中の二量体では「反対のキラリティを持つ二分子が対称な配置」にありますが、両結晶で分子間および分子内の構造がこれほど類似している例は多くありません。しかしながら、これまで両結晶の物理化学的な性質の違い、とくに温度を変化させたときに分子構造や結晶構造の変化にどのような違いがあるのかなど明らかにされていませんでした。

(2) 新たに実現しようとしたこと、明らかになったこと、そのために新しく開発した手法

本研究では、サリドマイドのエナンチオマー結晶とラセミ結晶について、温度変化に伴うそれぞれの結晶構造の変化を比べることで、分子環境の僅かな違いが結晶の熱膨張といった挙動に及ぼす影響を調べることを目的としました。そのためには、良質な単結晶を用いた精密な構造解析をさまざまな温度で行う必要があります。高温での測定に耐えられる単結晶試料を、エナンチオマー結晶とラセミ結晶の双方で溶媒蒸発法^{※5}によって育成することで、-173~150℃という非常に幅広い温度領域での同一の単結晶試料を用いたX線構造解析を行うことができました。これにより、温度の変化によって結晶格子の単位胞^{※6}の大きさと形(格

子定数^{※6}、結晶内の分子の配列や配向、分子の立体配座^{※7}がどのように変化するかを両結晶で比較することができました。

格子定数の温度依存性、また、熱膨張係数の温度依存性には、エナンチオマー結晶とラセミ結晶とで明らかな違いが認められました。さらに、エナンチオマー結晶を構成する「同じキラリティを持つ二分子が対称ではない配置にある二量体」とラセミ結晶を構成する「反対のキラリティを持つ二分子が対称な配置にある二量体」それぞれに着目すると、前者では対を成す二種類の単量体の構造の違いが温度上昇に伴いさらに大きくなるのに対し、後者では対を成す R 体分子と S 体分子は構造変化の温度依存性が等しい（対称性が維持される）ことがわかりました。サリドマイド結晶内では、この二量体が三次元的に規則正しく並んでいるため、分子構造の自由度は隣接する分子の影響を互いに受けます。自由度に関連する反応空間^{※8}の体積が対を成す単量体間で異なるか等しいかによって分子構造の温度依存性の違いが説明できること、また、二量体の対称性の違いが結晶構造の温度依存性の違いに繋がることを示しました。

(3) 研究の波及効果や社会的影響

キラルな分子のエナンチオマー結晶とラセミ結晶とを比較して、結晶を構成する二量体の対称性の僅かな違いにより結晶構造の温度依存性の違いが引き起こされることを、単結晶 X 線構造解析によって実際に示した今回の成果は、物理化学・有機化学・固体化学といった化学の幅広い分野や結晶学において興味深く重要な例であり、将来的に分子結晶の構造と特性を議論する実験的および計算的アプローチにおいて有用な知見となることが期待されます。

また、キラルな化合物は薬理活性を示すことが多く、数多くのキラル医薬品が開発されています。かつてサリドマイドが世界規模での薬害を引き起こしたように、医薬品におけるキラリティの理解と制御は非常に重要であり、医薬品開発においては結晶形の違いから安定性や溶解性の違いが生じることから、その構造と物理化学的性質の理解と制御もまた重要です。キラル分子の結晶において分子環境の僅かな違いが結晶構造の温度依存性に影響することを示した今回の成果は、キラル医薬品の結晶化や品質確保にも有用な基礎的な知見となることが期待されます。

(4) 課題、今後の展望

本研究で扱ったサリドマイドの結晶は非常に興味深い研究対象である一方、いくつかの条件が揃った特別な例とも言えるため、今回得られた重要な知見をもとに分子構造や結晶構造が類似した化合物でも同様の解析を行うことで、さらに議論が深まるものと期待されます。例えば多発性骨髄腫の標準治療薬として現在広く使用されているポマリドミドやレナリドミドなどをはじめとするサリドマイド誘導体との比較は、他のキラル医薬品も含めたさまざまな分子結晶の構造と特性を議論する上で有意義なものと考えられ、モデルに基づいた予測や再現と組み合わせることで幅広い議論が可能になることが期待されます。

(5) 研究者のコメント

サリドマイドは社会的にも有名で重要な薬剤でありながら、基礎物性的な研究はまだ不足しています。本研究をさらに発展させて、物理化学的な観点から、これまで明らかとなっていなかった固体におけるサリドマイドの熱的性質や固相反応について明らかにしていきたいと考えています。

(6) 用語解説

※1 キラル (キラリティ)

右手と左手のように、鏡に映したときに元の構造と重ね合わせることができない構造を指す。このような構造を持つ分子や結晶は、キラル分子やキラル結晶と呼ばれ、左右の区別が存在する性質をキラリティという。

※2 鏡像異性体

右手と左手のように互いに鏡像関係にあり、原子の並びは同じでも三次元空間における配置が異なる立体異性体を指す。エナンチオマーとも呼ぶ。

※3 催奇形性

妊婦が薬物を服用した際に、胎児に形態的異常を生じさせる性質。

※4 二量体

2つの分子が化学結合によって1つの分子として振る舞う状態。

※5 溶媒蒸発法

結晶化したい溶質を含む溶液から溶媒をゆっくり蒸発させることで、溶質を結晶として析出させる結晶育成手法。

※6 単位胞・格子定数

結晶中において、分子が三次元的に規則正しく繰り返す際の最小の繰り返し単位を単位胞といい、その各辺の長さや角度を示すパラメータを格子定数という。

※7 立体配座

分子内の単結合が回転することによって生じる原子の空間的な配置。

※8 反応空間

結晶中の反応基に隣接する原子から、その原子のファンデルワールス半径に 1.2 Å を加えた距離を半径とする球面で囲まれる空間を指し、分子やその分子中の部位がどれだけ自由に動けるかを示す。

(7) 論文情報

雑誌名 : Journal of the American Chemical Society

論文名 : How Temperature Change Affects the Lattice Parameters, Molecular Conformation, and Reaction Cavity in Enantiomeric and Racemic Crystals of Thalidomide

執筆者名 (所属機関名) : 松本綾香[※] (早稲田大学)、中川鉄馬^{※*} (早稲田大学)、中西卓也 (早稲田大学)、関根あき子 (東京科学大学)、古城綜佑 (東京科学大学)、吉良美月 (早稲田大学)、佐藤宗太 (東京大学、分子科学研究所、早稲田大学)、柴田哲男 (名古屋工業大学)、朝日透^{*} (早稲田大学)

※共同筆頭著者 *共同責任著者

掲載日 (現地時間) : 2025年3月27日 (木)

掲載URL : <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.4c18394>

DOI : 110.1021/jacs.4c18394

(8) 研究助成

研究費名：日本学術振興会 科研費 基盤研究 (C)

研究課題名：キラルドラッグサリドマイドの固体状態におけるキラリティ評価

研究代表者名 (所属機関名)：朝日透 (早稲田大学)

【研究内容に関するお問い合わせ先】

早稲田大学 理工学術院 教授 朝日透

東京科学大学 理学院化学系 助教 関根あき子

名古屋工業大学 生命・応用化学類 教授 柴田哲男

東京大学 大学院工学系研究科 特任教授 佐藤宗太

【発信元】

早稲田大学広報室広報課

東京科学大学広報課

名古屋工業大学企画広報課

東京大学大学院工学系研究科広報室