

日本の針路、この考えはどうだ！

グローバル社会の展望と日本の立ち位置

『サリドマイドにみる、分子機構解明の進展と

未解明を抱えた臨床利用という国家判断』

大阪大学 医学部医学科 3 回生

目次

梗概	37
第1章 序論	
科学技術の進展と国家の姿勢が問われる時代に	37
第2章 サリドマイド薬害の歴史的文脈	
世界的惨事と当時の科学的理解の限界	39
第3章 解明が進むサリドマイド作用機序	
C R B N・ネオ基質・キラリテイが関わる分子機構の解明と残る課題	40
第4章 分子機構の解明と再評価の隔たり	
未解明リスクを抱えたまま進む医療判断	43
第5章 日本の針路	
技術競争に参加しつつ判断基準を制度として先行提示する国家へ	45
最後に	47
謝辞	47
参考文献	48

梗概

本稿は、グローバル社会において日本がどのような科学技術国家としての針路を取るべきかを、筆者自身が主体的に取り組んできたサリドマイド研究の経験を通じて考察するものである。科学技術の成果が国境を越え、医療現場や社会制度、個人の生や尊厳に直接的な影響を及ぼす現代において、国家の価値は単なる技術力や競争力のみでは測れない。むしろ、科学技術をいかなる姿勢で扱い、その限界や危険性を判断基準として社会に還元できるかが、国際社会における信頼を左右する。

本稿ではまず、かつて世界規模で発生したサリドマイド薬害を取り上げ、その被害が制度の未整備にとどまらず、当時の科学的理解の不十分さに起因していたという本質的問題を明らかにする。

次に、近年の科学的探究により、サリドマイドの催奇形性は、CRBN (cereblon) を介したネオ基質分解及びキラリテイ依存的なCRBN結合親和性の差異という観点で一定程度説明可能となった。一方で、分子機構の理解が進んだ現在においても、組織特異性や量的・時間的閾値、生物種差といった未解明のリスクは依然として残されていることを指摘する。

サリドマイドが今日なお臨床で使用されている事実は、完全な理解が達成されたからではなく、未解明性を前提とした制度的・運用的管理によって使用が許容されていることを示す。本稿は、分子レベルで説明可能になった後にこそ顕在化する、判断の困難さと責任の所在に注目する。

さらに、サリドマイドの性質を応用したPROTACなど次世代創薬技術の展開を踏まえ、そのリスク構造が過去の問題ではなく現在進行形の課題であることを指摘する。

以上を踏まえ、本稿は、日本が技術競争に主体的に参与しつつも、技術の限界や危険性を分子・構造レベルで言語化し、判断基準として社会に提示し続ける国家像を提案する。筆者自身の研究実践は、この針路を最小単位で体现する試みであり、日本の科学技術の在り方を考える一つの指標となり得る。

第1章 序論

― 科学技術の進展と国家の姿勢が

問われる時代に―

戦後80年を迎えた現在、日本がグローバル社会の中でどのような立ち位置を取るべきかという問いは、もはや抽象的な理念や将来像として語られる段階を過ぎ、具体的な選択として私たちの前に現れている。冷戦構造の終焉以降、国際社会

は経済的・技術的な相互依存を急速に深めてきたが、その一方で、政治的分断や価値観の対立は顕在化し、国家間の緊張は新たな形で持続している。とりわけ科学技術の分野では、競争の激化と同時に、その成果が社会全体に及ぼす影響の大きさが、かつてないほど増大している。

生命科学、医療、バイオテクノロジーといった分野では、一国で生み出された研究成果が瞬時に国境を越え、他国の医療現場や社会制度、さらには個人の生や尊厳にまで直接的な影響を及ぼす時代となった。このように科学技術がグローバルな公共性を帯びる中で、国家の価値を「どれほど先端的な技術を有しているか」「どれほど競争に勝っているか」という尺度で測ることは、もはや十分ではない。むしろ、科学技術をどのような姿勢で扱うのかという国家の態度そのものが、国際社会における信頼の基盤となりつつある。

日本は戦後、「科学技術立国」という理念のもとで復興と経済成長を遂げてきた。一方で、日本は同時に、科学技術が人間に深刻な被害をもたらした経験も繰り返し背負ってきた国である。薬害や公害、原子力事故といった出来事は、科学技術の進歩が必ずしも人間の幸福と直結しないこと、そして一度生じた被害は容易には回復し得ないことを社会に刻み込んできた。こうした経験は、日本社会における科学技術への期待と慎重さが常に併存してきた背景を形づくっている。

近年、日本政府は科学技術政策において、「人間中心」や「社会との調和」といった概念を強調している。内閣府が策定した第6期科学技術・イノベーション基本計画では、科学技術の進展を経済成長の手段としてのみ捉えるのではなく、社会的価値や人間の尊厳との整合性を重視する姿勢が明示されている^{〔1〕}。また、文部科学省は研究インテグリティや研究セキュリティの確保を重要な政策課題として掲げ、研究活動における自由と責任の両立を強調している^{〔2〕}。これらの方針は、日本が単なる技術競争の勝者を目指すのではなく、科学技術のあり方そのものに関与しようとしていることを示している。

しかし、理念や政策文書だけでは、こうした姿勢は実体を伴わない。科学技術が社会に受け入れられるか否かは、最終的には具体的な研究実践と、その成果がどのように解釈され、判断に用いられるかに依存している。とりわけ生命科学や医療の分野では、技術の応用が人間の生命に不可逆的な影響を与える可能性を常に内包している以上、「どこまで可能か」という技術的限界の議論と同時に、「どこまで許されるのか」という判断基準が不可欠である。

本稿では、この判断基準をめぐる問題を、抽象的な倫理論や制度論としてではなく、具体的な研究経験を通じて考察する。私は現在、サリドマイドに関する分子レベルの研究に取

り組んでいる。サリドマイドは、かつて世界規模の薬害を引き起こした一方で、現在では厳格な管理体制のもとで治療薬として再評価されている薬剤である。その歴史と研究の歩みは、科学技術が人間に恩恵と危険の両方をもたらし得ることを、極めて具体的に示している。私はこの研究経験を通じて、昨今の目まぐるしい科学技術の発展に対して日本がどのような姿勢を取るべきなのかを問い直したい。

第2章 サリドマイド薬害の歴史的文脈

— 世界的惨事と当時の科学的理解の限界 —

サリドマイド薬害は、1950年代末から1960年代初頭にかけて世界各国で発生した、医薬品による大規模な被害である。サリドマイドは当初、鎮静・睡眠導入薬として開発され、「安全性が高い」「妊娠中でも使用可能」といった宣伝のもとで広く処方された。その結果、妊娠初期に服用した女性から生まれた子どもに、四肢欠損をはじめとする重篤な先天異常が多数報告されることとなった。代表的な症例として四肢近位部の欠損または短縮を示すフォコメリア（アザラシ肢症）が挙げられる（図1）。この被害はドイツ、英国を中心に欧州各国で顕在化し、日本においても深刻な影響を及ぼした^[3]。

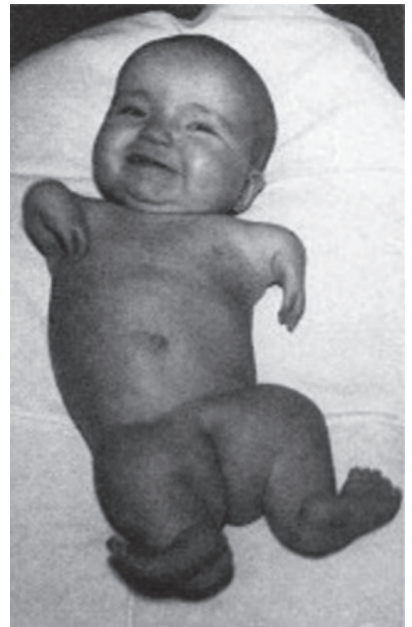


図1. サリドマイド胎芽症の典型例「フォコメリア」([4]より引用)

日本では、サリドマイドは1960年前後に承認・販売され、被害の拡大が明らかになった後も一定期間流通が続いた。被害者や家族は、身体的・精神的苦痛に加え、社会的支援の不足や情報の欠如にも直面した。その後、裁判闘争や補償制度の整備を経て、被害救済の枠組みは徐々に形成されたが、その過程は決して平坦ではなかった。サリドマイド薬害は、日本における薬害問題の原点の一つとして位置づけられている^[3]。

この事件は、医薬品規制の重要性を示した出来事として語られることが多い。実際、サリドマイド薬害を契機として、臨床試験の厳格化や承認制度の見直し、薬害救済制度の整備が進められた。しかし、この制度的な整理だけでは、サリドマイド薬害の本質を十分に捉えることはできない。なぜな

ら、この薬害の深刻さは、単に制度が未整備であったという点にとどまらず、「なぜその被害が起きたのかを当時の科学が説明できなかった」という問題を含んでいるからである^[5]。

当時の薬理学的評価において、サリドマイドは動物実験で顕著な毒性を示さず、安全性が高いと判断されていた。それにもかかわらず、人間の胎児に対してのみ、極めて特異かつ不可逆的な影響を及ぼした。この事実は、医薬品評価における「安全性」という概念が、どれほど限定的であったかを示していると同時に、人間の発生過程という複雑な生命現象に対して、当時の科学的理解が十分に及んでいなかったことを浮き彫りにした^[6]。

日本におけるサリドマイド薬害の議論では、責任の所在や補償の在り方が大きな焦点となった。一方で、「なぜこの薬が人間の発達を破壊し得たのか」という科学的問いが、社会的議論の中心に据えられることは多くなかった。薬害は主として倫理や制度の問題として整理され、当時の科学がどこまで理解しておらず、どのような限界や盲点を抱えていたのかという点については、十分に言語化されないまま時間が経過していった^[5]。

もっともその間、科学者たちによってサリドマイドの作用機構を分子レベルで解明しようとする試みは進められてき

た。CRBNを介したタンパク質分解機構の同定をはじめ、分子標的や立体構造に関する知見は着実に蓄積され、かつて説明不能とされた現象は、一定程度説明可能なものへと変化してきた。

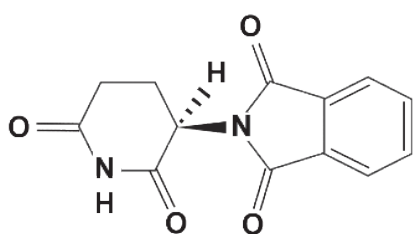
しかし、こうした分子レベルの理解が進んだにもかかわらず、その知見が薬害の意味づけや社会的判断の枠組みの中でどのように位置づけられるべきかについては、十分に共有されてきたとは言い難い。科学的説明が可能になったことと、その説明が社会の判断にどのように接続されるのかという問題との間には、なお隔たりが存在している。

私は現在もなお残されている未解明事項について研究を行うと同時に、そうした科学的知見が持つ意味を、社会の中でどのように捉え直すべきかを問い続けている。科学的理解そのものを深めることに加え、その理解がどのような判断や制度と結びつくのかを示すこともまた、現代の研究者に求められる役割の一部であると考えている。

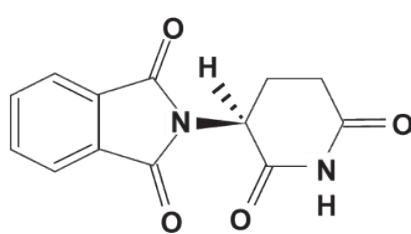
第3章 解明が進むサリドマイド作用機序

— CRBN・ネオ基質・キラリティが関わる 分子機構の解明と残る課題 —

サリドマイド薬害が長らく「説明不能な失敗」とされてき



(R)-サリドマイド



(S)-サリドマイド
催奇形性

図2. サリドマイド分子の構造

たのは、単なる知識不足ではなく、生体内キラル反転や代謝による分子実体の不確定性、発生過程に特有の時間・組織依存性、そして評価系に内在する種差といった要因が、当時の創薬科学の前提そのものを超越していたためである。

サリドマイド分子は、不斉炭素中心を一つ有し、R体（R・サリドマイド）とS体（S・サリドマイド）という鏡像異性体として存在する（図2）。

1960年代初頭の段階で、R体には鎮静作用が、S体には催奇形性が主として帰属するという知見が示されていた^[7]。このため、後年に至るまで「もし当初からR体のみを使用してい

れば薬害は防げたのではないか」と考えられ、議論が繰り返されてきた。

しかし、この議論は、化学的に想定された分子挙動が、生体内では必ずしも保持されないという点を見落としている。後の薬物動態研究により、サリドマイドは生理的条件下においてR体とS体が非酵素的に相互変換（ラセミ化）することが明確に示された^[8]。このラセミ化は血漿中のみならず細胞内環境でも進行し、pHや温度といった生体条件下で避けることができない。すなわち、投与時にどれほど高い光学純度を確保したとしても、生体内でS体が生成される以上、安全性を担保することは原理的に不可能であった。

この事実は、当時の創薬科学が依拠していた安全性概念そのものの限界を示している。キラル分子を光学分割できるといふ化学的事実と、その立体構造が生体内でも同様に維持されるかどうかという生物学的現実とは、必ずしも一致しない。この両者の乖離は、後に「キラル毒性」という単純化された言葉で説明されることが多かったが、実際には毒性が立体異性体そのものに内在していたのではなく、立体構造と分子標的との相互作用によって初めて顕在化したものであった。

この点を決定的に明らかにしたのが、CRBNを介した分子機構の解明である。2010年、Itôらはサリドマイドの直接的結合分子としてCRBNを同定し、サリドマイドが

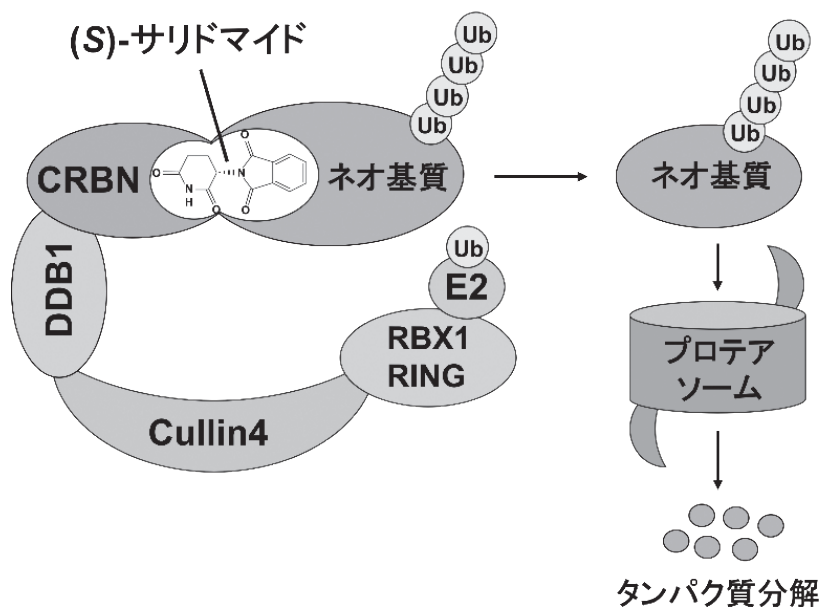


図3. CRBN-E3 ユビキチンリガーゼによるサリドマイド依存的ネオ基質分解機構

CRBNを含むE3ユビキチンリガーゼ複合体の基質認識の特異性を変化させることを示した^[6]。CRBNはDDB1と複合体を形成し、特定の基質タンパク質をユビキチン化してプロテアソーム分解へ導く分子装置であり、細胞内タンパク質恒常性の維持に重要な役割を担っている。

サリドマイドはこのCRBNの基質結合ポケットに結合することで、複合体の立体構造を変化させ、本来は分解対象とならないタンパク質をネオ基質 (neo-substrate) として新たに認識させ分解させる (図3)。

この分解機構に関して、R体とS体でCRBNへの結合親和性が異なることが知られている^[10]。X線結晶構造解析および熱力学的結合解析により、S体サリドマイドはCRBNの疎水性ポケットに高い立体適合性を示し、結合自由エネルギーの観点からも安定した相互作用を形成することが示されている。一方、R体は結合配向や水素結合ネットワークの点で不利であり、同様の相互作用を効率的に形成しない。

そのため、先述のCRBN・E3ユビキチンリガーゼによるサリドマイド依存的ネオ基質分解は、主にS体サリドマイドによって引き起こされると考えられる。この分解機構により、発生過程において時間的・空間的に厳密に制御されるべきタンパク質量が攪乱され、不可逆的な形態異常が生じると理解される。

ここで重要なのは、毒性がS体サリドマイド分子そのものに内在していたのではなく、分子の立体構造、分子標的との相互作用、そして発生段階という条件が重なったときにのみ顕在化したという点である。

このように現在では、サリドマイドの催奇形性の分子機構について一定程度説明可能になったが、依然として未解明事項も多く残る。例えば、どのネオ基質がどの発生段階で、どの程度分解されると不可逆的な形態異常に至るのか、その量的・時間的・組織特異的閾値などは依然として明らかになっていない。

第4章 分子機構の解明と再評価の隔たり

― 未解明リスクを抱えたまま進む医療判断 ―

前章で示したように、サリドマイドの催奇形性は、CRBNを介したネオ基質分解及びキラリティ依存的なCRBN結合親和性の差異という観点から、分子レベルで一定程度説明可能となった。かつて「予測不能」とされた薬害は、偶発的な毒性ではなく、分子標的、立体構造、発生段階が重なった結果として理解されつつある。この点において、サリドマイド研究は科学的に大きな前進を遂げたと言える。

一方で、サリドマイドおよびその誘導体は、現在も厳格な

管理体制のもとで臨床使用が継続されている。その背景には、サリドマイドが免疫調節薬 (Immunomodulatory Drugs: IMiDs) として再評価され、免疫調節作用、抗炎症作用、抗腫瘍作用、抗血管新生作用などを示すことが明らかとなり、特に多発性骨髄腫をはじめとする血液がん治療において臨床的有効性が確立されたという事実がある。現在では、適正使用プログラムや医師・患者の登録制管理、妊娠防止策といった厳格な管理体制のもとで薬事承認され、年間約1兆円規模の市場で使用されるに至っている。

しかし、この再評価は、催奇形性の分子機構が完全に解明されたことを意味するものではない。サリドマイドおよびその誘導体が現在使用可能とされているのは、未解明のリスクを、行動制約や投与管理といった運用面の制度設計によって暫定的に制御し、社会的に許容可能な形へと制御している点に本質がある。言い換えれば、現代医療は、分子レベルでの理解が不完全であることを前提とした上で、社会的判断としてサリドマイドを使い続けているのである。

サリドマイド薬害は、単に安全対策が不十分であった事例ではない。それは、当時の科学が何を安全と見なし、どの範囲までを「判断可能」と考えていたのかという、科学的判断の枠組みそのものを問う出来事であった。分子機構の解明はこの問いに一定の説明を与えた一方で、「現在の科学はどこ

までを判断可能とみなしてよいのか」という、より根本的な問いを新たに浮かび上がらせている。

この問題は、サリドマイドに固有のものではない。近年、サリドマイド誘導体が有する分子糊としての作用様式を応用し、標的タンパク質を選択的に分解へと導く PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera) の開発が急速に進展している。これらの技術は、従来の阻害型分子標的薬では介入が困難であった「アンドラックブルターゲット」を治療対象とし得る点で、新たな創薬モダリティとして注目されている。一方で、その作用機序は、サリドマイド誘導体による CRBN-E3 ユビキチンリガーゼの基質認識特異性の変化を利用するものであり、サリドマイドと同型のリスク構造を内包している^[1]。

このとき問われるべきなのは、「その技術が使用可能かどうか」ではなく、「どの条件下では使用すべきでないのか」という判断である。分子レベルで作用機構が説明可能になったとしても、それだけで技術の社会的妥当性や使用の正当性が自動的に保証されるわけではない。むしろ、理解が進んだからこそ、その技術をどの範囲まで許容するのか、どの条件において使用を控えるべきなのかといった判断が、より明確に問われる段階に入る。

しかし現実には、こうした判断は、既存の制度や運用慣行

の中に埋没しやすい。分子機構が説明できるようになったという事実が、「管理できている」「問題は解決された」という印象を生み、その結果、判断そのものが十分に検討されないまま先送りされる危険がある。従来の倫理審査や規制枠組みは、被験者保護やインフォームド・コンセントを中心として設計されており、分子機構そのものが内包するリスク構造や未解明性を前提とした判断の是非を、十分に扱えているとは言い難い。

以上のように、サリドマイド薬害は過去の失敗として収束した出来事ではない。それは、科学技術が一定程度「理解できるようになった後」にこそ顕在化する、判断の困難さと責任の所在を示す事例である。分子機構の解明は、技術利用に対する責任を軽減するものではなく、むしろ、どのような条件でその技術を用いるべきかを継続的に問い直す責任を、研究者と社会に新たに課している。

本来の再評価とは、過去の失敗を「克服した」と宣言するための手続きではない。科学的理解が進んだ後にもなお残される不確実性や限界を前提に、技術をどのような条件で社会に実装すべきかを問い続ける実践である。

第5章 日本の針路

― 技術競争に参与しつつ判断基準を

制度として先行提示する国家へ ―

前章までで論じてきたように、サリドマイドの分子機構はC R B Nを介したネオ基質分解という枠組みによって一定程度説明可能となった。しかし、その理解は同時に、未解明の部分を抱えたまま臨床使用が継続されているという現実を浮かび上がらせた。現在の医療は、分子機構が完全に解明されただからサリドマイドを使用しているのではなく、未解明のリスクを制度面・運用面で暫定的に制御することで使用可能性を担保している。この事実は、科学技術の進展と社会的判断の関係を考える上で、日本が取るべき針路を考察する重要な手がかりとなる。

現在、日本の科学技術政策は「第6期科学技術・イノベーション基本計画」に基づき、研究力の強化、社会実装の加速、国際競争力の向上を主要な柱として推進されている¹⁾。この計画は、バイオ、デジタル、環境といった分野への重点投資を通じて、研究成果を迅速に社会へ還元することを強く志向している。一方で、これらの技術が内包する不可逆的リスクを、どの段階で、どの主体が、どのような根拠に基づいて判断するのかについては、必ずしも具体的に示されていない。

米国は、企業主導と市場原理を基軸に、一定のリスクを内包したまま技術を先行的に実装し、事後的に規制や補正を行うモデルを採用してきた。一方、中国は国家主導で研究開発から社会実装までを一体的に進め、社会全体を実験場とする形で技術を展開している。いずれも速度と規模を重視する戦略であり、技術的覇権を巡る競争において一定の合理性を持つ。しかし、日本が同じ軸、同じ時間感覚で競争することは、人口構成、財政制約、社会的合意形成の在り方を考えれば現実的とは言い難い。

ここで日本が選べる針路は、技術競争そのものから距離を取ることはない。むしろ、国際的な技術競争に主体的に参加しつつ、その前提となる判断基準を制度として明示し、継続的に保持する国家像である。すべての国が同一の価値基準、同一の時間軸で技術を推進する必要はない。技術の影響が国境を越えて連鎖し、ひとたび実装されれば取り消しが困難となる現代においては、どの条件で技術が危険になり得るのか、どこに不可逆性が潜んでいるのかを、科学的根拠に基づいて説明できる国の存在そのものが、国際社会全体の安定に寄与する。

この針路を具現化する第一の課題は、研究評価制度の再設計である。現在の研究評価は、論文数、インパクトファクター、競争的資金の獲得額といった量的指標に強く依存しており、

研究が社会にもたらし得る影響の質や方向性は十分に評価されていない。文部科学省が示す「研究インテグリティの確保に向けた取組」でも指摘されているように、研究の説明責任や社会的影響を評価に組み込む枠組みは、なお発展途上にある^{〔2〕}。今後は、研究計画や成果の評価において、想定される最悪の影響、不可逆的リスク、不確実性の所在をどこまで明示しているかを、補足的な配慮事項ではなく、正式な評価項目として位置づける必要がある。

第二に、研究段階における判断過程そのものを可視化する制度が求められる。生命科学や創薬研究では、社会実装以前の段階ですでに、後から取り消すことのできない選択が行われている。どの分子を標的とするのか、どの作用機構を許容するのかといった判断は、臨床段階や規制段階で後追いつ的に補正できるものではない。近年発展しているヒトオルガノイドや発生モデルは、こうした判断が孕む不可逆的影響を研究段階で可視化し得る点で非常に有用であるが、それらが示す知見は依然として限定的であり、判断そのものを代替するものではない。むしろ重要なのは、これらのモデルから得られた結果をどのように解釈し、どの未解明性を残したまま次の段階へ進むことを許容したのかという判断過程を、明示的に記録し、検証可能な形で残すことである。研究計画の立案段階において、科学的妥当性だけでなく、構造的リスクや未解

明点をどのように認識し、どの理由で許容したのかを記録として残す仕組みを制度化することは、内閣府が推進するEBPM（証拠に基づく政策立案）の理念とも整合的である^{〔13〕}。

第三に、安全管理制度を「事後的な制約」から「機序連動型制度」へと発展させる必要がある。サリドマイド製剤に適用されているTERMSやRevMateは、催奇形性という未解明リスクを前提に、流通、処方、服薬行動に至るまでを一体的に管理する点で極めて有効である。しかし、こうした制度はサリドマイドに固有の例外的対応として理解されがちである。今後は、CRBNを基盤とする分子糊やPROTACといった、同型の作用様式を持つ技術に対しても、作用機序の段階から連動した安全管理制度を前倒しで設計・適用していくことが求められる^{〔14〕}。

第四に、教育と人材育成の制度的整備が不可欠である。医学・生命科学教育において、成功例や最先端技術のみを積み上げる教育は、判断の幅を狭める。サリドマイド薬害のような事例を、単なる倫理問題や過去の失敗として外在化するのではなく、分子機構、研究設計、制度判断がどのように連鎖した結果として生じたのかを体系的に扱う教育を組み込むことが、研究者や医療者が判断を引き受ける力を育成する基盤となる。

以上のような指針は、日本が技術競争に対して消極的であることを意味しない。むしろそれは、技術の可能性と危うさを同時に引き受けるための条件を、制度として先に提示する戦略である。理解された技術を無条件に推進するのではなく、理解が進んだからこそ新たに生じる判断を明示し続け、その積み重ねこそが、グローバル社会において日本が現実的に示し得る、責任ある科学技術国家としての針路である。

最後に

― 研究と臨床応用の間で判断を

引き受ける立場として―

私自身が主体的に取り組んできたサリドマイド研究は、本稿で提示してきた日本の科学技術の針路を、研究現場という最小単位で具体化する実践であると考えている。サリドマイドの催奇形性に関する分子機構を解明することは、過去の被害を事後的に説明するための作業にとどまらない。それは、同様の分子構造や作用様式をもつ技術が、将来どの条件で不可逆的な被害を生み得るのかを、研究段階から想定するため

の基盤を与えるものである。

この研究を通じて私は、「使えるから使う」「臨床的に成功しているから正しい」といった論理が、生命科学においては

常に危うさを伴うことを実感してきた。分子レベルで作用機構が説明できるようになったとしても、その理解が直ちに安全性や正当性を保証するわけではない。

私は今後も、分子レベルの研究という具体的実践を継続しながら、その成果がいかなる臨床判断を要請するのかを、医療と社会の文脈の中で問い続けていきたい。

研究と臨床応用のあいだに立ち、理解と判断の双方を引き受ける立場として、科学技術の可能性と危うさの両方に向き合い続けること。その積み重ねによって、日本がグローバル社会において示し得る「慎重さ」と「責任」を体現する研究者・医療者でありたいと考えている。

謝辞

本稿で言及した研究を進めるにあたり、日頃より助言や議論を重ねてくださった所属研究室の皆様、深く感謝申し上げます。また、本研究に至るまでの過程において、さまざまな形でご支援・ご協力をいただいたすべての皆様、深く御礼申し上げます。

参考文献

- [1] 内閣府. 第6期科学技術・イノベーション基本計画. 2021年. 文部科学省.
- [2] 研究インテグリティの確保に向けた取組について. 2021年(以降改訂反映). 橋俊夫.
- [3] 『サリドマイド薬害事件』. 岩波新書.
- [4] Rehman, M. U., et al. Thalidomide embryopathy: spectrum of congenital anomalies and review of pathogenesis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 5(8), 1626–1629, 2011.
- [5] 木村利人. 『薬害と倫理』. みすず書房.
- [6] 佐久間昭. 「医薬品評価とサリドマイド薬害」. 医学史研究.
- [7] McBride, W. G. Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*, 278(7216), 1358, 1961.
- [8] Eriksson, T., Björkman, S., & Roth, B. Chiral inversion of thalidomide in vivo. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 24(1), 77–85, 1987.
- [9] Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*, 327(5971), 1345–1350, 2010.
- [10] Matyskiela, M. E., Clayton, T., Zheng, X., et al. Crystal structure of the SALL4–cereblon–thalidomide complex reveals basis for teratogenicity. *Nature Chemical Biology*, 14, 981–987, 2018.
- [11] Bondeson, D. P., Mares, A., Smith, I. E. D., et al. Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs. *Nature Chemical Biology*, 11, 611–617, 2015.
- [12] Sakamoto KM, et al. Protacs: Chimeric molecules that target proteins for degradation. *PNAS*, 2001.
- [13] 内閣府. 『証拠に基づく政策立案 (EBPM) の推進について』. 2018年(以降改訂).
- [14] Bondeson, D. P., Mares, A., Smith, I. E. D., et al. Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs. *Nature Chemical Biology*, 2015.