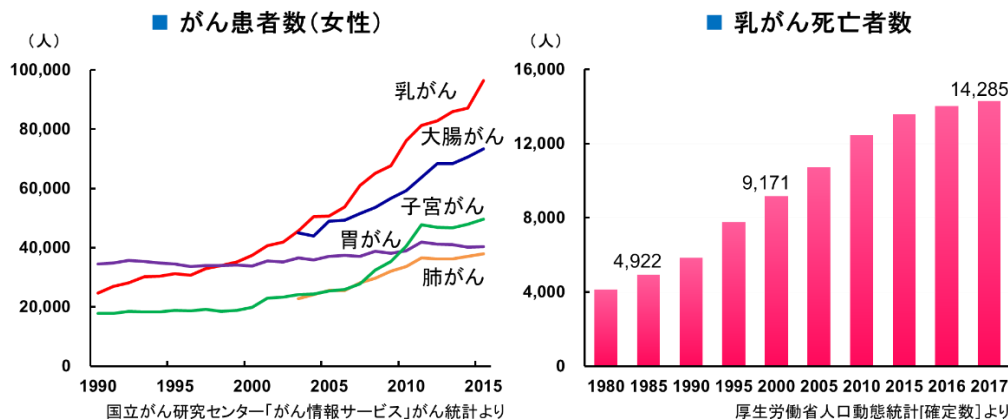


乳がんとは？

私達が研究対象とする乳がんは、女性が発症する頻度が最も高いがんです。乳がんの患者数は年々増え続けており、現在では女性の 11 に 1 人は生涯のうちに乳がんを発症すると推定されています。この為、多くの製薬企業が優れた医薬品を開発し、乳がんの治療は急速に発展していきました。しかしながら、新しくがんを発症する人が増え続けているため、乳がんによる年間死亡者数は依然として増加傾向にあります。この傾向を止めるためには、これまで通り治療薬の開発に加え、乳がんにかからなくなる薬（予防薬）の開発が求められています。

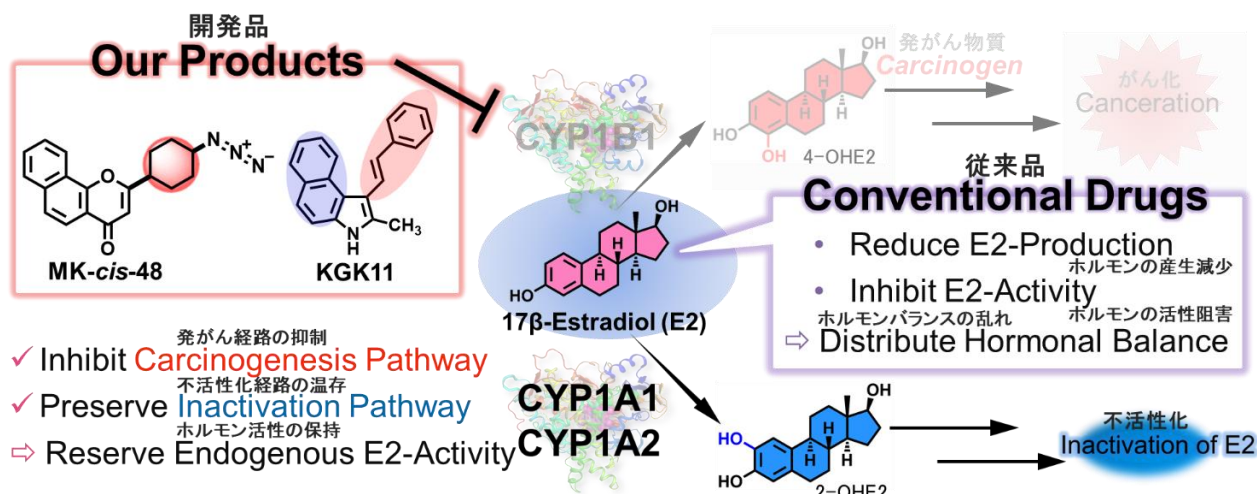


乳がんの予防薬

がんを治療する医薬品は増え続けていますが、がんを予防する医薬品は非常に限られています。乳がんは他の種類のがんよりも予防薬の開発が進んでおり、乳がんの再発予防として女性ホルモンの働きを弱める医薬品（抗ホルモン薬）が用いられています。しかしながら、これまでの予防薬はホルモンバランスに与える影響が大きく、副作用に苦しむ患者さんが一定数いらっしゃるのに加え、服用できる方も限られているのが課題として残ります。この課題に対し、東洋カプセルは大学機関と協力し、ホルモンバランスに影響を与えにくい新しい乳がん治療・予防薬の創出を目指しています。

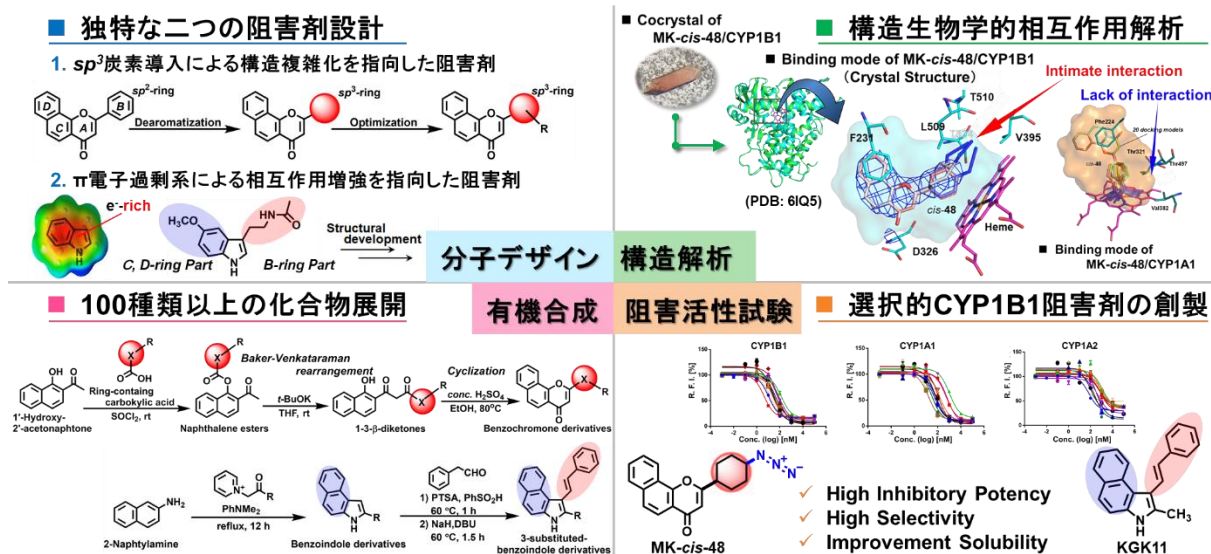
CYP1B1 と乳がんの関係

私達が標的とする CYP1B1 は、女性ホルモンを発がん性物質に変換する働きをする酵素であり、乳がん発症要因の一つとされています。このため、CYP1B1 の働きを抑えること（阻害）のできる化合物は、効果的な乳がんの治療・予防薬として期待されます。さらに、これまでの予防薬とは異なる作用の仕方から、ホルモンバランスに影響を与えにくいと考えられており、次世代の乳がん予防薬として注目されています。しかし、一方で、CYP1B1 と形が似ている CYP1A という酵素は女性ホルモンの正常代謝経路として働くため、選択的に CYP1B1 のみを抑えることが予防薬として求められます。多くの研究がこの選択性の問題に困っているなか、私達のグループは独自の化合物の設計によって、この選択性の問題をクリアし、強力な CYP1B1 阻害剤を開発しました。



研究方法

私達の研究方法は大きく分けて4つの手法から成り立っています。すなわち、1. 既知の情報から新しい効果をもたらす分子の設計、2. 実際に設計した分子を創造する有機合成、3. 合成した化合物がCYP1B1を阻害するか調べるアッセイ、4. なぜ阻害効果が働くのか理解するためのX線結晶構造解析です。



CYP1B1の働きを抑えるためには、化合物がCYP1B1の中に入り込まなければなりません。その入り込み易さは、CYP1B1の構造と化合物の構造によって決まります。いかに化合物がCYP1B1の中で安定しているか、これまでに分かっているCYP1B1の構造情報を基に分子構造をパソコン上で練り上げ、理論上最適な構造を導き出します。私達はこの過程で、分子構造を3次的に複雑化させることで、CYP1Aとの選択性の課題が解決できることを見出しました。

しかし、どんなに良い化合物を思いついても、現実の世界の中に存在しなければ何の意味もありません。実際に設計した化合物を、小さな分子のパーツを繋ぎ合わせ創り上げる工程が有機合成です。CYP1B1の構造はとても複雑で、想定した通りに化合物が働きを抑えるとは限りません。このため、設計した分子の構造にバリエーションを与え、期待した働きをする化合物がヒットする確率を高めます。私達の研究グループは100種類以上の新しい化合物を創り上げ、CYP1B1に対する働きを調べました。その結果、二つの化合物がCYP1B1を強力に阻害し、かつ、CYP1Aには影響しにくいことが明らかになりました。

さらに私達は研究を進め、なぜその化合物が目的の働きをするのか明らかにするため、X線結晶構造解析を行いました。分子構造が規則正しく並んだ結晶にX線を照射することで電子の分布がわかり、その構造を明らかにするのがX線結晶構造解析です。CYP1B1と化合物の結晶作製は難易度が高く、これまでに米国の研究グループによる一例のみしか報告されていませんでした。私達は独自の検討を重ね、世界で2例目となるCYP1B1と化合物のX線結晶構造解析に成功しました。私達が明らかにしたCYP1B1の構造情報は、より良い化合物開発の礎となり、新しい医薬品の創出に役立っています。

私達、東洋カプセルはさらにこの分野での研究を推進し、がんにならない社会の実現に向けて全力を尽くします。

