



PRESS RELEASE (2019/07/29)

## 環境ホルモンから新しい乳癌治療薬を目指す ～三環系ビスフェノールに女性ホルモン活性の抑制効果を発見～

九州大学大学院理学研究院の松島綾美准教授の研究グループは、内分泌攪乱物質として知られるビスフェノールAに類似した三環系ビスフェノールが、女性ホルモン・エストロゲンの活性を抑制することを初めて発見しました。

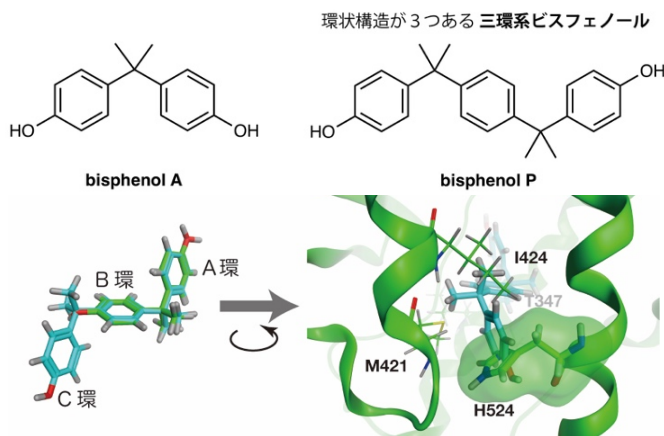
内分泌攪乱物質、いわゆる環境ホルモンは、主に女性ホルモン・エストロゲンの受容体に結合してホルモンの働きを攪乱すると考えられています。プラスチック原料であるビスフェノールAも、エストロゲン受容体に弱く結合することが知られていました。このビスフェノールAに類似の化合物を研究するなかで、ベンゼン環を3つ持つ三環系ビスフェノールが、ビスフェノールAよりもずっと強くエストロゲン受容体に結合することを見出しました。さらに、三環系ビスフェノールが、エストロゲンによる転写活性<sup>(用語解説1)</sup>を抑制することを発見しました。これは、三環系ビスフェノールという環境ホルモン由来の化学構造を持つ化合物が、乳癌など女性ホルモン依存性癌の治療薬に繋がることを示唆するこれまでにない知見です。さらに、エストロゲン受容体と三環系ビスフェノールが結合した立体構造をコンピュータでシミュレーションし、この構造要因を解明するとともに、核内受容体にビスフェノール類似化合物が結合した状態の *ab initio* 計算<sup>(用語解説2)</sup> を、これまで主に無機化合物などで用いられてきた DV- $\chi\alpha$ 法という計算方法を初めてタンパク質に適用して実施しました。DV- $\chi\alpha$ 法は、米国ノースウェスタン大学 D.E. Ellis 教授らと京都大学工学部・足立裕彦教授が開発し、改良されてきた計算方法のひとつです。今後、日本発の手法がタンパク質の分子軌道計算を大きく発展させることが期待されます。本研究は科研費 (JP17H01881、JP18K19147) などの支援を受けて実施しました。

本成果は、令和元年7月9日(火)(日本時間)に英国科学雑誌 Scientific Reports にオンライン掲載されました。

研究者からひとこと：私たちは大学の理学部で基礎研究をしています。基礎研究は、世の中でどのように役立つかわかりにくいことも多いです。しかし、このような基礎研究が、将来、きっと有用な薬の開発などに繋がると信じて頑張っています。



(左から順に)この研究をおこなった 榎屋宇洋君、松島准教授、岩本雅輝君。



(参考図：上)

ビスフェノールAと三環系ビスフェノールの構造例

(参考図：下)

三環系ビスフェノールによるエストロゲン受容体の阻害モデル。受容体のアミノ酸側鎖 (H524: 薄緑色の部分) に衝突すると考えられました。

【お問い合わせ】 大学院理学研究院准教授 松島 綾美

Mail: ayami@chem.kyushu-univ.jp

\* 松島准教授は科研費の支援を受けて2019年7月から2020年1月まで米国ソーク研究所・Ronald Evans 研究室に滞在しています。

## 【用語解説】

### (1) 転写活性

ゲノム上の遺伝情報については、まず DNA の情報が mRNA に写し取られ、それに基づいてタンパク質などが合成されます。DNA が mRNA に写し取られることを転写といい、この働きを転写活性と言います。女性ホルモン受容体は、体のなかで、この働きを制御しています。

### (2) *ab initio* 計算

第一原理計算とも呼ばれます。理論だけに基づいて計算する方法です。

## 【論文情報】

雑誌名: *Scientific Reports*

論文名: Discovery of novel oestrogen receptor  $\alpha$  agonists and antagonists by screening a revisited privileged structure moiety for nuclear receptors

著者名: Takahiro Masuya, Masaki Iwamoto, Xiaohui Liu, and Ayami Matsushima

D O I : 10.1038/s41598-019-46272-y