

PRESS RELEASE (2025/04/22)

## 高速原子間力顕微鏡が明かすエストロゲン受容体の DNA 認識メカニズム

－ 癌の新たな治療標的となる転写過程の動態観察に成功－

### ポイント

- ① 高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM) (※1)で、エストロゲン受容体  $\alpha$  (以下、ER $\alpha$ ) の構造変化や DNA 結合過程を、1 分子レベルでリアルタイム観察することに世界で初めて成功。
- ② ER $\alpha$  はエストロゲンの有無にかかわらず DNA に結合できるが、エストロゲン存在下でより安定に結合することを発見。
- ③ 「リガンド誘導型二量体化 (LID) モデル」というホルモン応答性転写制御の新たな概念を提唱。

### 概要

九州大学大学院理学研究院の松島綾美教授らの研究グループは、金沢大学大学院新学術創成研究科ナノ生命科学専攻／ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム履修生の西出梧朗さん（博士後期課程3年、研究当時）、同大学ナノ生命科学研究所 (WPI-NanoLSI) ／新学術創成研究機構のリチャード・ウォング教授らとの共同研究により、ER $\alpha$  が DNA 上のエストロゲン応答配列 (以下、ERE) にどのように結合するかを、高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM) を用いてリアルタイムに可視化することに成功しました。

女性ホルモンであるエストロゲンは、女性の月経周期や妊娠の維持、乳腺や子宮の発達などに関与するステロイドホルモンです。乳癌や卵巣癌などのホルモンが関連する癌においても重要な役割を果たしています。エストロゲンの作用は主に核内受容体であるエストロゲン受容体  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) および (ER $\beta$ ) を介して発現します。これらの受容体は標的遺伝子のエンハンサーという転写制御領域に存在する ERE に直接結合する転写因子であり、遺伝子の発現を厳密に制御しています。エストロゲンの結合により、転写が活性化されますが、ER $\alpha$  および ER $\beta$  が実際に DNA にどう結合し、どのように構造が変化するかという動的な挙動の詳細はこれまで不明でした。

本研究では、ER $\alpha$  がエストロゲン非存在下でも二量体として DNA に結合できることを示しました。さらに、エストロゲン存在下では、より安定かつ正確に DNA に結合する様子を明らかにしました。これらの観察結果より、「リガンド誘導型二量体化 (Ligand-Induced Dimerization ; LID) モデル」を提唱し、エストロゲンが誘導する精密な ERE と ER $\alpha$  の動的結合を世界で初めて報告しました。

この成果は、女性ホルモンであるエストロゲンのような、ホルモン受容体を標的とする創薬研究や癌の治療法開発に向けた新たな知見を提供すると期待されます。

本研究成果は米国化学会の学術雑誌「ACS nano」に2025年4月18日（金）に掲載されました。



写真：ウォング教授(左)と松島教授(右)

### 研究者からひとこと：

女性ホルモンであるエストロゲンの受容体は、様々な生理作用を発揮します。女性には大変関係が深く、自分自身が女性として、とても興味を持っている受容体です。これまでは、この受容体タンパク質の一部分だけを利用して研究してきました。今回の研究では、受容体タンパク質全体を昆虫培養細胞を用いて上手く発現・精製しました。そして、共同研究者・ウォング教授のおかげで、初めてエストロゲンの受容体の全体構造が DNA に結合するダイナミックな動きを見ることができ、大変嬉しく思います (松島綾美)。

## 【研究の背景と経緯】

エストロゲンは、女性の生殖機能や骨代謝、神経活動、心血管系など幅広い生理機能を調節するステロイドホルモンであり、その作用は主にエストロゲン受容体 (ER) (※2)を介して実現されます。中でも ER $\alpha$  は、標的遺伝子の転写を制御する核内受容体であり、乳癌や子宮内膜症などのエストロゲン依存性疾患の発症や進展に深く関与していることが知られています。

ER $\alpha$  は通常、エストロゲンが結合すると構造変化を起こして二量体 (ホモダイマー) を形成し、DNA 上の ERE に結合することで転写を開始します。一方で、過去の研究ではリガンド (エストロゲン) 非依存的に ER $\alpha$  が DNA に結合し転写活性を持つ可能性も示唆されており、その構造的基盤や分子機構の解明が課題となっていました。

また、従来の構造解析法 (X 線結晶構造解析、NMR、クライオ電子顕微鏡など) では、ER $\alpha$  のような柔軟で構造が変化しやすいタンパク質の動態をリアルタイムで観察することが困難でした。そのため、ER $\alpha$  が DNA と結合する際の動的構造変化や二量体形成過程を生理的条件下で直接観察する手法の開発が求められていました。

## 【研究の内容と成果】

本研究では、近年急速に発展している高速原子間力顕微鏡を用いて、ER $\alpha$  が ERE に結合するプロセスを分子レベルで可視化することに初めて成功しました。これにより、ER $\alpha$  がエストロゲン非存在下でも ERE に結合しうることを初めて直接観察しました。また、エストロゲン存在下では ER $\alpha$  が二量体化し、ERE への結合精度と安定性が著しく向上することを明らかにしました。これは LBD が DBD の DNA 結合を補強する役割を持つことを示唆しています。これらの観察結果に基づき、「リガンド誘導型二量体化 (Ligand-Induced Dimerization: LID) モデル」を提唱しました。これは、ホルモンの有無による ER $\alpha$  の機能モードの切り替えを説明する新たな枠組みです。

## 【今後の展開】

今回の成果は、ER $\alpha$  による遺伝子発現制御の分子機構をより深く理解する上で大変重要な知見です。将来的には ER $\alpha$  と ER $\beta$  の遺伝子発現制御の違いの解明にも繋がります。ER $\alpha$  や ER $\beta$  に結合する化合物には、これらの受容体を活性化するエストロゲンの他に、これらの活性化を阻害し乳癌の治療に役立つ 4-ヒドロキシタモキシフェンやフルベストラントがあります。これらの阻害剤が結合すると ER $\alpha$  や ER $\beta$  の動きが変わる可能性があり、それらを測定することにより、ホルモン依存性癌の治療薬開発にも繋がると期待されます。

【参考図】

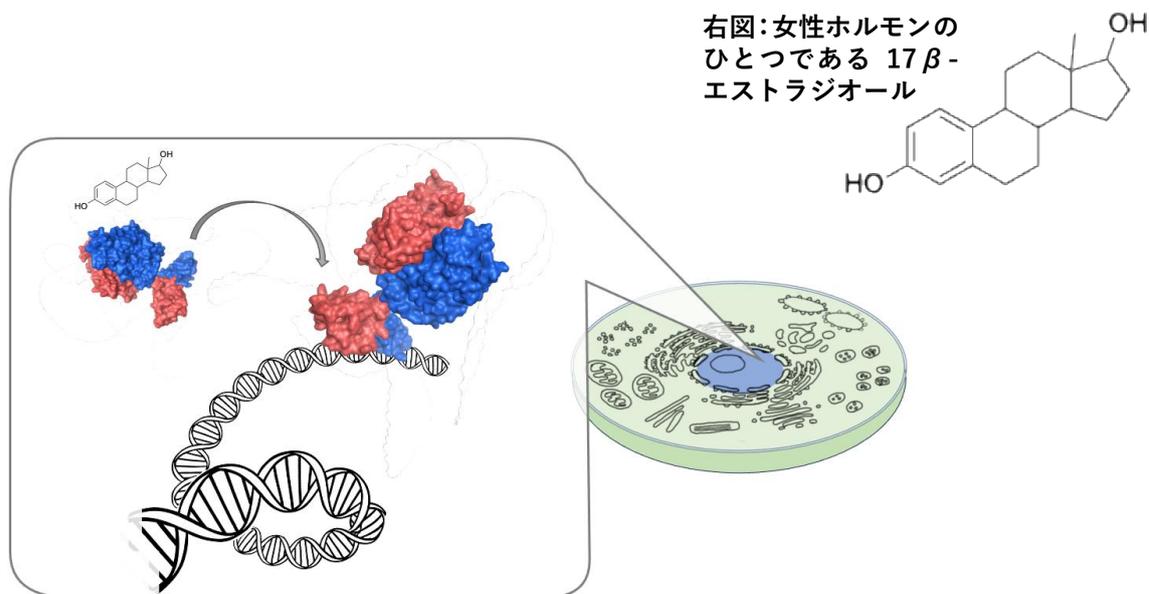


図 細胞の核内で、エストロゲン受容体  $\alpha$  ( $ER\alpha$ ) が DNA 上のエストロゲン応答配列 (ERE) に結合する過程のイメージ図

細胞核内でエストロゲン受容体は標的 DNA 配列に特異的に結合し、標的遺伝子の転写が促進され、ホルモン応答が引き起こされます。本研究では、この結合過程を高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM) で単一分子レベルでリアルタイムに観察し、精密かつ安定な DNA 結合の様子を明らかにしました。

【用語解説】

(※1) 高速原子間力顕微鏡 (High-Speed Atomic Force Microscopy, HS-AFM)

ナノメートル (10 億分の 1 メートル) スケールの物体や分子の動きをリアルタイムで観察できる顕微鏡です。非常に鋭い探針 (先端が数ナノメートル) を用いて、試料の表面をなぞることにより、ナノメートル (10 億分の 1 メートル) スケールの物体や分子の動きをリアルタイムで観察できる顕微鏡です。これを用いることで、分子の形や動きまで細かく捉えることができます。特に、従来の顕微鏡では見えなかったタンパク質や DNA など生体分子の動く様子をビデオ動画のように観察できます。

(※2) エストロゲン受容体

エストロゲン受容体は、女性ホルモンのひとつであるエストロゲンを細胞内で感知するタンパク質です。エストロゲン受容体  $\alpha$  ( $ER\alpha$ ) とエストロゲン受容体  $\beta$  ( $ER\beta$ ) の 2 種類が存在し、乳腺、子宮、骨、脳など体の様々なところに存在します。女性ホルモンが結合すると、細胞の中の標的遺伝子の転写を活性化して調節するスイッチのような役割を果たします。生殖機能だけではなく、乳癌や子宮内膜症などのホルモン関連疾患に関与することや、骨代謝、脳の機能などにも深く関わっています。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (24K18449, 23H00521, 22H05537, 22H02209, 23H04278, 24H01276、25H0236)、JST CREST (JPMJCR22E3)、北陸銀行若手研究者助成金、セコム一般研究助成、武田科学振興財団、島津科学技術振興財団の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：ACS Nano

タイトル：Zooming into Gene Activation: Estrogen Receptor  $\alpha$  Dimerization and DNA Binding Visualized by High-Speed Atomic Force Microscopy

著者名：Nishide, Goro; Ishibashi, Tomoka; Lim, Keesiang; Qiu, Yujia; Hazawa, Masaharu; Matsushima, Ayami; Wong, Richard

DOI：10.1021/acsnano.4c14943

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院 理学研究院化学部門 教授 松島 綾美 (マツシマ アヤミ)

TEL：092-802-4159 FAX：092-802-2126

Mail：ayami@chem.kyushu-univ.jp

金沢大学ナノ生命科学研究所／新学術創成研究機構 教授

リチャード・ウォング (Richard Wong)

TEL：076-264-6250

Mail：rwong@staff.kanazawa-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

金沢大学ナノ生命科学研究所事務室 広報・事業企画グループ

TEL：076-234-4555

Mail：nanolsi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp