

PRESS RELEASE (2026/09/29)

高速原子間力顕微鏡が捉えた乳癌治療薬フルベストラントの新たな作用

－エストロゲン受容体の「かたち」と「動き」の変化を可視化－

ポイント

- ① 乳癌治療薬フルベストラント（選択的エストロゲン受容体分解薬、SERD）（※1）が結合した全長エストロゲン受容体 α （以下、ER α ）（※2）の1分子動態を、高速原子間力顕微鏡（高速AFM）（※3）を用いてリアルタイムに直接可視化することに成功。
- ② 色々な薬剤を試験した中で、フルベストラント結合時のER α だけが、見かけの分子体積が有意に小さくなり、観察面上での動きが速くなることを発見。
- ③ フルベストラント結合時に特徴的な、伸び縮みを繰り返す「ひも状」構造を観察。天然変性領域（※4）の露出・可動化が示唆され、フルベストラントが「受容体を分解へ導く薬」であるだけでなく「受容体分子の状態と動きそのものを変える薬」であることを提唱。

概要

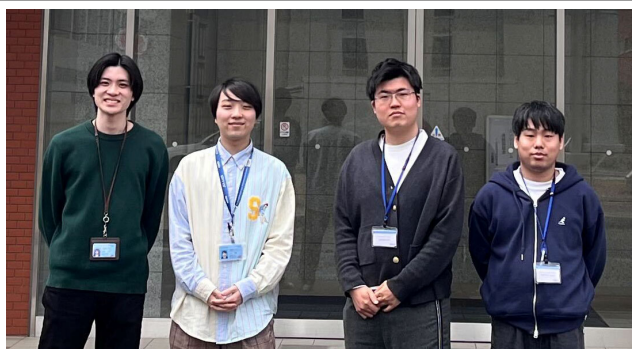
九州大学大学院理学研究院の松島綾美教授らの研究グループは、金沢大学ナノ生命科学研究所（WPI-NanoLSI）/新学術創成研究機構のリチャード・ウォング教授らとの共同研究により、乳癌治療薬フルベストラントが結合したエストロゲン受容体 α （以下、ER α ）分子の「かたち」と「動き」を、高速原子間力顕微鏡（以下、高速AFM）でリアルタイムに可視化することに成功しました。

ER α は、女性ホルモンであるエストロゲンを受け取って遺伝子の転写を制御する核内受容体で、乳癌の進展に中心的な役割を果たします。乳癌治療薬フルベストラントは、ER α の働きを止めるだけでなく受容体そのものを分解へ導く「選択的エストロゲン受容体分解薬（SERD）」ですが、その効果は、一般的なタンパク質分解機構では説明できず、薬が結合した全長ER α が分子としてどのような形と動きをとるのかは不明でした。

本研究では、薬剤の存在なし、17 β -エストラジオール（E2）結合、フルベストラント結合、4-ヒドロキシタモキシフェン（4-OHT）結合の4条件を同一条件下で高速AFM観察しました。その結果、フルベストラント結合時のER α だけが、見かけの分子体積が有意に小さく、観察面上を有意に速く動き、伸び縮みする「ひも状」の柔軟な突起を頻繁に示すことを見出しました。

本成果は、フルベストラントが受容体を分解へ導くために、その状態と動きそのものを変える薬であることを示し、次世代の乳癌治療薬開発に新たな指針を与えると期待されます。

本研究成果は米国化学会の学術雑誌「The Journal of Physical Chemistry Letters」に2026年9月4日（金）（日本時間）に掲載されました。



写真：本研究の発見に貢献した学生たち。左から順に、吉村さんと今川さん（金沢大）、荒巻さんと梶山さん（九州大）。

研究者からひとこと：

乳癌の治療薬として実際に使われているフルベストラントが、エストロゲン受容体という一つの分子に何をしているのか。細胞の中での観察では受容体の動きを止める薬という報告もされてきましたが、分子だけを見つめてみると、むしろ「よく動く」ようになる——この意外な結果を、本論文の共同筆頭著者である荒巻光汰さん（九大、博士課程2年）と、今川怜音さん（金沢大、修士課程1年）（当時）が根気強い観察の末に捉えてくれました。薬が効くとはどういうことかを、分子の動きという言葉で語れるようになる日を楽しみにしています（松島綾美）。

【研究の背景と経緯】

エストロゲン受容体 α (ER α) は、女性ホルモンであるエストロゲンを受け取って標的遺伝子の転写を制御する核内受容体であり、生殖系をはじめ、代謝や免疫系など、多くの重要な生理機能を果たしています。さらに、エストロゲン依存性乳癌の増悪に中心的な役割を果たしていることから、この受容体の働きを阻害する薬剤は、乳癌の治療薬として用いられています。ER α は、決まった構造をとらない柔軟な N 末端領域、DNA 結合ドメイン (DBD)、柔軟なヒンジ領域、リガンド結合ドメイン (LBD)、柔軟な C 末端領域が数珠つなぎになったモジュール構造をとります。リガンドが LBD に結合すると、LBD の C 末端にあるヘリックス 12 (H12) の位置が変化し、転写共役因子が結合できる面ができるか、あるいは邪魔されるかが決まります。すなわち ER α の薬理活性は、リガンドが結合するか否かだけでなく、リガンドが誘導する受容体の立体構造と、その動的な分布によって決まります。

フルベストラントは、ER α に対する完全拮抗薬であると同時に、主にユビキチン-プロテアソーム系を介して ER α タンパク質の分解を促す「選択的エストロゲン受容体分解薬 (SERD)」として、進行・再発乳癌の治療に用いられています。一方で、前臨床モデルを用いた薬物動態・薬力学解析からは、その抗腫瘍効果が ER α タンパク質の減少量とは単純に相関しないことが報告されており、フルベストラントの薬理作用を「分解」だけで説明することはできません。受容体の立体構造の状態、核内での動態、そして分子間相互作用を統合的に理解する必要がありました。

ER α の構造は、X 線結晶構造解析、水素/重水素交換質量分析 (HDX-MS)、分子動力学シミュレーション、生細胞イメージングなどによって精力的に調べられてきました。しかし、これらは LBD などの部分構造を対象とするか、多数の分子の平均値をみる手法です。柔軟な領域を多数もつ全長 ER α が、結合するリガンドごとにどのような形と動きをとるのか、どのような違いがあるのかを、分子のレベルで直接観察された例はありませんでした。

【研究の内容と成果】

本研究では、ヒト全長 ER α を昆虫細胞 (Sf9 細胞) で GST 融合タンパク質として発現・精製し、高速原子間力顕微鏡 (高速 AFM) を用いて、薬剤なしの状態、E2 結合、フルベストラント結合、4-OHT 結合の 4 条件下で 1 分子観察を行いました。すべての条件を同一条件で撮影して比較した結果、次のことが明らかになりました。

まず、フルベストラント結合時の ER α のみ、見かけの分子体積が有意に小さくなりました。ER α は活性状態では二量体として働きますが、基板への吸着の向きが変わったのであれば高さも変化するはずであることから、この体積の減少は吸着の違いではなく、フルベストラントが LBD を介した二量体形成を妨げ、単量体様の分子が増えたことを反映していると考えられました。

さらに、1 分子追跡による解析から、フルベストラント結合時の ER α は観察面上での瞬間速度が他の 3 条件よりも有意に速いことが分かりました。さらに、フルベストラント結合時にのみ、伸び縮みを繰り返す「ひも状」の柔軟な突起が繰り返し観察されました。ER α の N 末端側・C 末端側は天然変性領域 (IDR) と予測されており、IDR 様の領域が露出し、動きやすくなったものと考えられます。SERD

として独自の分子機構で ER α を分解に導くと考えられているフルベストラントが誘導する、新しい分子機構を明確に示すものです。

【今後の展開】

本研究は、薬剤が結合した受容体タンパク質分子の「かたち」と「動き」を直接見るという新しい評価軸を、ホルモン依存性乳癌の創薬研究にもたらすものです。今後は、観察された「ひも状」構造が ER α のどの領域に対応するのかを特定するとともに、この部分が受容体の活性化にどのように貢献するのかを明らかにする予定です。さらに、エストロゲン受容体には、本研究で用いた α 型だけではなく、 β 型が存在します。ER α と ER β は生理機能について違いが報告されており、ER β についても、薬剤によってどのような動きの違いが生じるのか観察することも重要な課題です。今後、高速 AFM 観察と生細胞イメージング、変異体解析、相互作用因子の解析を統合することで、フルベストラントによる ER α の不活性化から分解へという一連の過程を、分子から細胞まで階層をつないで理解できるようになると期待されます。

【参考図】

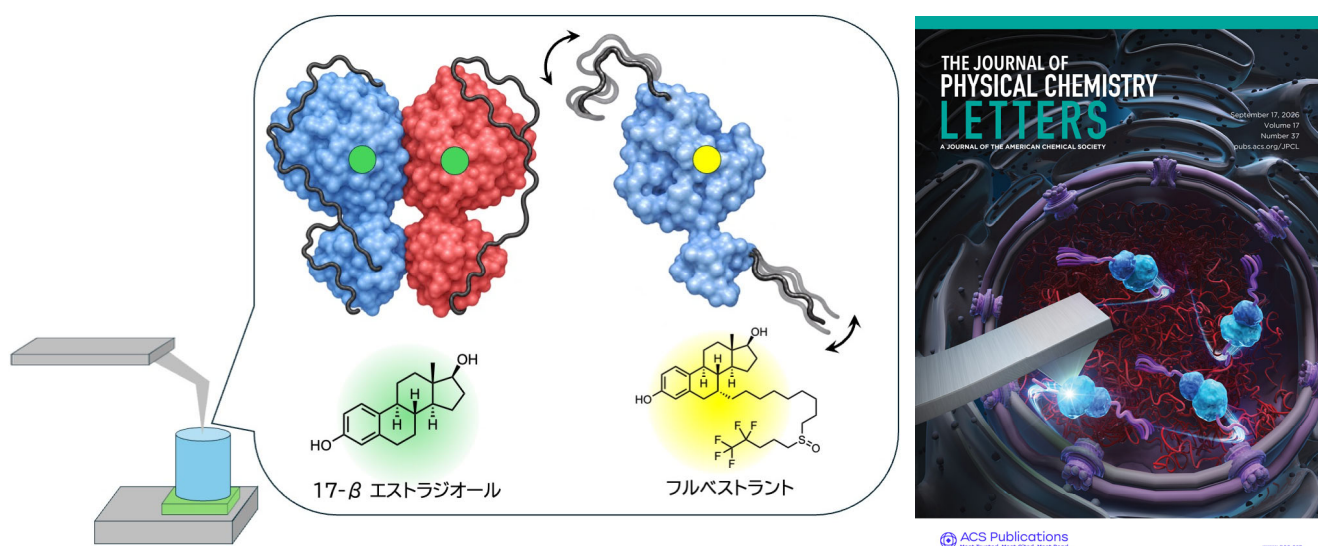


図 薬剤の違いによって変化するエストロゲン受容体 α の動き(左)と
表紙に採択されたイメージ図(右)

天然ホルモンである 17 β -エストラジオール (E2) が結合した状態では、ひも状の構造はほとんど見えず、コンパクトな粒子として観察面上にとどまります。一方、フルベストラントが結合した ER α は、見かけの分子体積が小さくなるとともに観察面上を速く動き、伸び縮みする「ひも状」の柔軟な突起（天然変性領域と考えられる）を頻繁に示しました。本研究では、この違いを高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）により分子レベルでリアルタイムに可視化しました。

【用語解説】

(※1) フルベストラントと選択的エストロゲン受容体分解薬 (SERD)

フルベストラントは、エストロゲン受容体 α ($ER\alpha$) に結合してその働きを完全に止める「完全拮抗薬」であると同時に、 $ER\alpha$ タンパク質そのものを分解へ導く薬で、選択的エストロゲン受容体分解薬 (SERD: Selective Estrogen Receptor Downregulator) と呼ばれます。ホルモン受容体陽性の進行・再発乳癌の治療に用いられています。本研究で比較に用いた 4-ヒドロキシタモキシフェン (4-OHT) は、乳癌治療薬タモキシフェンの活性本体で、組織によって拮抗薬にも作動薬にもなる選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) に分類され、フルベストラントとは作用の仕方が異なります。

(※2) エストロゲン受容体 α ($ER\alpha$)

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 α ($ER\alpha$) とエストロゲン受容体 β ($ER\beta$) の二種類が存在し、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。とくに $ER\alpha$ は、乳癌や子宮内膜症などのホルモン関連疾患の発症・進展に深く関わることが知られています。

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

非常に鋭い探針 (先端が数ナノメートル) で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。水溶液中でも測定できるため、従来の顕微鏡では見えなかったタンパク質や DNA など生体分子の形や動く様子を、ビデオ動画のように観察できます。本研究では 1 秒あたり 5~10 コマの速さで撮影しました。

(※4) 天然変性領域 (Intrinsically Disordered Region, IDR)

タンパク質の中で、決まった立体構造をとらずに揺らいでいる領域のことです。かつては機能をもたないと考えられていましたが、近年は他の分子との結合やタンパク質の働きの調節に重要な役割を果たすことが分かってきました。 $ER\alpha$ では N 末端側と C 末端側に天然変性領域が予測されており、本研究で観察された「ひも状」構造との関連が考えられます。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 (JP23H00521 (松島)、JP24H01276、JP25H02360、JP26K01637 (ウォング))、セコム科学技術振興財団、三菱財団の助成を受けたものです。また、金沢大学ナノ生命科学研究所 (WPI-NanoLSI) の Bio-SPM 技術共同研究プログラムの支援を受けて実施されました。

【論文情報】

掲載誌: The Journal of Physical Chemistry Letters

タイトル: High-Speed Atomic Force Microscopy Reveals Single-Molecule Dynamics of Fulvestrant-Bound Estrogen Receptor α

著者名: Imakawa, Reon; Aramaki, Kota; Kajiyama, Takeru; Yoshimura, Kota; Onohara, Towa; Lim, Keesiang; Wong, Richard W.; Matsushima, Ayami

※ Reon Imakawa と Kota Aramaki は同等に貢献した筆頭著者です。

J. Phys. Chem. Lett. (2026) 17 (37): 10594–10602

DOI: 10.1021/acs.jpcllett.6c01784

【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（WPI-NanoLSI）／新学術創成研究機構 教授

Richard Wong（リチャード ウォング）

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：nanokoho@adm.kanazawa-u.ac.jp

 **VISION 2030**
総合知で社会変革を牽引する大学へ