



シソの成分の研究から乳がん治療の新標的を発見

～天然由来成分の研究からホルモン療法が効かなくなった乳がん突破口～

本研究成果のポイント

- シソに含まれる天然成分「ペリリルアルコール (POH)」から研究を出発し、乳がんの治療標的となるタンパク質「ANT2」を同定しました。
- POH が ANT2 に直接結合することで、ホルモン療法に抵抗性を示す乳がんの増殖を抑える新しい分子メカニズムを解明しました。
- スーパーコンピューターを応用したスクリーニングにより、ANT2 の機能を阻害する、ホルモン療法抵抗性乳がんに対する新たな治療候補薬の発見に至りました。

【研究の概要】

私たちの食卓でおなじみの「シソ」。その成分の一つであるペリリルアルコール (POH) の抗がん作用の研究から、本研究はスタートしました。

京都府立医科大学大学院医学研究科 分子標的予防医学 講師 渡邊元樹、同 内分泌・乳腺外科学 後期専攻医 井口英理佳、国立研究開発法人産業技術総合研究所 上級主任研究員 亀田倫史、同 研究員 小林海渡、関西医科大学附属病院 臨床腫瘍科 診療講師 朴 将源らの研究グループは、このシソ由来天然成分に着目し研究を進めました。その結果、POH がミトコンドリア内に存在するタンパク質 ANT2 に結合することを見出し、ANT2 がホルモン療法抵抗性乳がんに対する新たな治療標的となり得ることを明らかにしました。本件に関する論文は、国際科学雑誌『International Journal of Molecular Sciences』に2026年4月21日（現地時間）付けで掲載されました。

本研究ではまず、ケミカルバイオロジーの手法により POH が ANT2 に直接結合することを明らかにしました。続いて、ANT2 の機能解析を進めた結果、ANT2 の阻害により細胞内エネルギー (ATP) のバランスが乱れ、乳がんの増殖に重要なタンパク質のエストロゲン受容体 (ER) の発現が低下することを見出しました。さらに、ホルモン療法抵抗性乳がんでは、RNA シーケンス解析により、ER 経路ではなく、脂肪酸伸長経路の異常が明らかとなり、ANT2 を阻害することで、この経路も抑制される可能性が示されました。

さらに臨床応用を目指して ANT2 を標的とする医薬品を探索するために、スーパーコンピューター (スパコン) を用いたバーチャルスクリーニングを行ったところ、既存医薬品であるベネトクラクスおよびナスタチンが ANT2 に結合する可能性を見出しました。これらの化合物は実際にホルモン療法抵抗性乳がん細胞の増殖を顕著に抑制し、ANT2 を標的とする新たな乳がんの治療戦略への応用が期待されます。

【論文基礎情報】

<p>掲載誌 情報</p>	<p>雑誌名 International Journal of Molecular Sciences 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 スイス (MDPI) オンライン閲覧 可 (URL) https://www.mdpi.com/1422-0067/27/8/3704 掲載日 2026年4月21日 (現地時間)</p>
<p>論文 情報</p>	<p>論文タイトル (英・日) Identification of ANT2 as a Druggable Target for Endocrine-Resistant ERα-Positive Breast Cancer (日本語) エストロゲンレセプター陽性乳がんの抗エストロゲン療法抵抗性に対する新規標的分子 ANT2 の発見</p> <p>代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 分子標的予防医学 渡邊元樹 国立研究開発法人産業技術総合研究所 人工知能研究センター 亀田倫史</p> <p>共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・乳腺外科学 井口英理佳 国立研究開発法人産業技術総合研究所 人工知能研究センター 小林海渡 関西医科大学附属病院 臨床腫瘍科 朴 将源 京都府立医科大学大学院医学研究科 分子標的予防医学 西尾 亘 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・乳腺外科学 加藤千翔 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・乳腺外科学 森田 翠 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・乳腺外科学 阪口晃一 京都府立医科大学大学院医学研究科 分子標的予防医学 武藤倫弘 京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・乳腺外科学 直居靖人</p>

【論文概要】

1. 研究の背景

乳がんは女性に最も多いがんの一つであり、その約7割はエストロゲン受容体 (ER ; 用語1) 陽性で、エストロゲンと呼ばれる女性ホルモンに依存して増殖します。このため、エストロゲンの作用を抑えるホルモン療法が標準治療として広く用いられています。しかし、ホルモン療法は初期には高い効果を示す一方で、一部の患者においては治療経過中にホルモン療法抵抗性 (用語2) が出現し、再発や治療困難な状態に至ることが臨床上的な大きな課題となっています。

本研究はこの課題に対し、シソといった身近な食品由来成分であるペリリルアルコール (POH ; 図1、用語3) がもつ抗がん作用に着目し、ホルモン療法抵抗性乳がんの新規治療標的の同定と作用機序の解明、さらに既存薬の再活用 (ドラッグリポジショニング ; 用語4) による治療法の開発に至るまでを一体的に示すことで、学術的および社会的に重要な意義を有します。

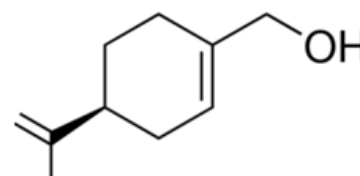


図1 シソ由来天然成分ペリリルアルコール (POH) の化学構造式

2. 研究の内容 ～ 食品成分の抗がん作用の機序解明から乳がんの創薬開発へ ～

本研究は以下のように、身近な食品由来成分を起点として、その標的分子の同定から抗がん作用の機序解明、さらには治療応用への可能性に至るまでを一体的に示した点に特徴があります。

(1) シソ由来天然成分のペリリルアルコール (POH) がエストロゲン受容体 (ER) 陽性乳がんおよびホルモン療法抵抗性乳がんの細胞増殖を顕著に抑制することを見出しました。

(2) 次に、POH に結合するタンパク質を網羅的に探索しました。ナノ磁性ビーズを用いたケモプロテオミクス解析の結果、POH が、ミトコンドリア内膜に存在し細胞内のエネルギー源である ATP と ADP の交換輸送を司るタンパク質 ANT2 (用語 5) に直接結合することを発見しました (図 2)。またデータベース解析により、この ANT2 の発現量が高いほど、ER 陽性乳がんの予後が悪いことが分かりました (図 3)。

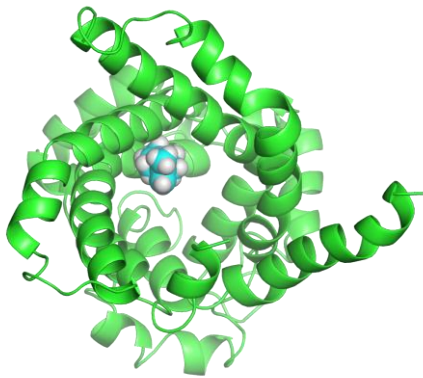


図 2 POH が ANT2 に結合する様子
(緑が ANT2 タンパク質)
POH が ANT2 の中央部に位置する ATP の通り道を塞ぐ形で結合している。

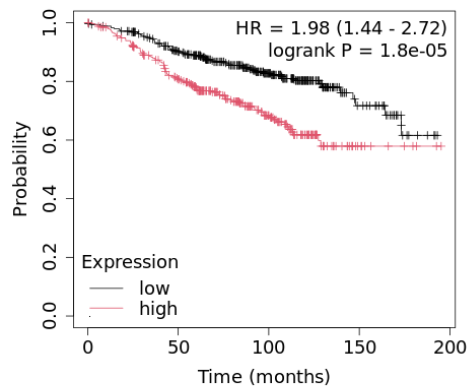


図 3 ANT2 の発現量と乳がんの予後の関係
(赤線：ANT2 が高い群／黒線：ANT2 が低い群)
ANT2 の発現が高いほど、ER 陽性乳がんの予後が悪い。

(3) 続いて、乳がん細胞における ANT2 のはたらきについて解析しました。RNA 干渉法により、ANT2 の発現を抑制すると、乳がんの増殖に重要な ER α タンパク質の量が減少することを発見しました。さらに、RNA シーケンス解析の結果、ホルモン療法抵抗性乳がんでは、脂肪酸伸長に関わる遺伝子の発現が上昇し、ANT2 がこの脂質代謝異常に関わることを明らかにしました (図 4)。

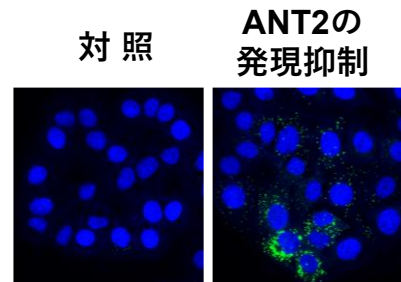


図 4 ANT2 の発現抑制による脂肪の蓄積
(緑の蛍光が乳がん細胞内の脂肪滴)
ANT2 を抑制することで、乳がん細胞の脂質代謝に変化が生じている。

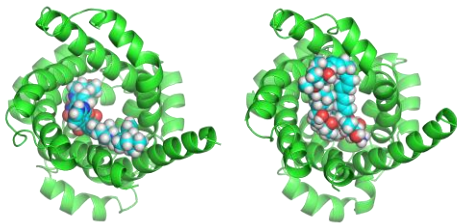


図 5 スパコンを用いたスクリーニングにより同定された ANT2 標的薬候補
(緑；ANT2 タンパク質)
左がベネトクラクス、右がニスタチン／両薬剤とも ANT2 のなかの ATP の通り道をしっかり塞いでいる様子が分かる。

(4) 最後に、既存医薬品約 4,500 種に対し、スパコンを駆使したバーチャルスクリーニングにて ANT2 に結合する物質をスクリーニングしたところ、既に白血病の治療薬として使用されているベネトクラクスおよび抗真菌薬のニスタチンが ANT2 に結合する可能性が示されま

した（図5）。実際、これらの化合物は乳がん細胞において ER α の発現低下や脂質代謝変化を誘導し、ホルモン療法抵抗性乳がん細胞の増殖を顕著に抑制しました。

3. 今後の展開と社会的意義

本研究は、シソという身近な食品由来成分に端を発した天然化合物の研究から、临床上の重要課題であるホルモン療法抵抗性乳がんに対する新たな治療法の開発に至るまでを、分野横断的に示した点で、基礎研究から臨床応用への展開を加速する重要な一歩と考えられます（図6）。特に本研究で同定された乳がんに対する新規治療標的としての ANT2 は、がん細胞内のエネルギー代謝を調節することで、エストロゲン受容体タンパク質の発現量や脂質代謝を制御している可能性が示され、ANT2 を標的とすることで、従来のホルモン療法とは異なる新しい作用機序による治療法の開発や、ホルモン療法が効かなくなった乳がんに対する新たな治療選択肢を提供し得る可能性が示されました。

さらに、本研究では、そうした治療薬開発を加速化するために、既に臨床で使用されている医薬品であるベネトクラクスなどが「ANT2 標的薬」として作用する可能性を見出しており、これらの知見は新規薬剤の開発のみならず、ドラッグリポジショニングを通じた迅速な臨床応用への展開にもつながることが期待されます。

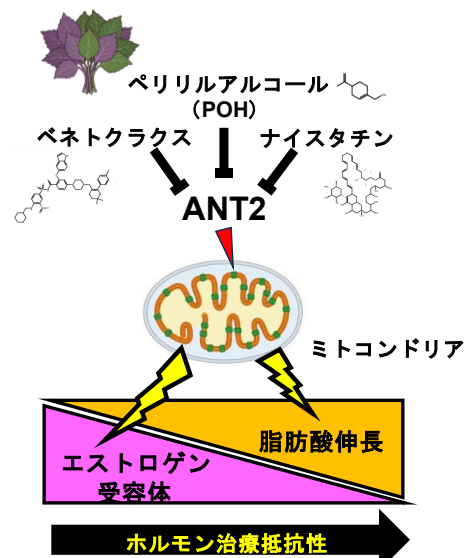


図6 本研究の全体像
：天然化合物の基礎的研究からホルモン療法抵抗性乳がんに対する新規候補薬の発見へ

用語解説

用語1 エストロゲン受容体 (ER; estrogen receptor)

乳がん細胞の増殖を制御するホルモン受容体であり、エストロゲン受容体陽性乳がんにおいて重要な治療標的となっています。本研究では、ANT2 の機能を阻害することで ER α の発現が低下し、がん細胞の増殖が抑制されることが明らかになりました。

用語2 ホルモン療法抵抗性

乳がんのホルモン療法（内分泌療法）において、治療の途中でホルモン療法が効かなくなる状態のことで、乳がん治療における重要な臨床課題の一つです。本研究では、ANT2 を標的とすることで、この抵抗性を克服できる可能性が示されました。

用語3 ペリリルアルコール (POH; perillyl alcohol)

シソやハーブなどの植物に含まれるモノテルペン的一种で、天然由来の化合物です。POH はこれまでも様々ながんに対する抗がん作用が報告されていましたが、本研究ではその直接の作用標的として ANT2 を同定し、分子レベルでの作用機序を明らかにしました。

用語4 ドラッグリポジショニング

既存の医薬品を本来とは異なる疾患に応用する研究戦略です。本研究では、白血病治療薬であるベネトクラクスなどが ANT2 に作用する可能性が示され、新たな治療への応用が期待されます。

用語5 ANT2 (adenine nucleotide translocase 2)

ミトコンドリア内膜に存在し、ATP と ADP の交換輸送を担うタンパク質で、細胞のエネルギー代謝を維持する重要な役割を持ちます。本研究では、ANT2 が乳がん細胞の増殖やホルモン療法抵抗性に関与する新たな分子標的であることが示されました。

本研究は以下の研究費の支援を受けて実施されました。

日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (B) (JP25K02869)
日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 (C) (JP22K10489)
日本学術振興会 科学研究費 挑戦的研究 (萌芽) (JP25K22737)
(一財) 京都予防医学センター がん研究助成 (5-050)

<取材等に関する事>

京都府立医科大学事務局 企画課

電 話 : 075-251-5804

E-mail : kouhou@koto.kpu-m.ac.jp

国立研究開発法人産業技術総合研究所

ブランディング・広報部 報道室

E-mail : hodo-ml@aist.go.jp

関西医科大学 広報戦略室

電 話 : 072-804-2128

E-mail : kmuinfo@kmu.ac.jp