

別刷

生命を科学する 明日の医療を切り拓く

# 実験医学

Experimental Medicine

Vol.43 No.11

2025

7

特集 1

## 疾患の運命を握る RNA修飾

技術革新が紐解く  
がん・代謝・免疫との新しい関係

編集／魏 范研，鈴木 勉

特集 2

## 創薬スタートアップの 先駆者が語る掟と現実

「谷」を越えるチームづくりから知財戦略・資金調達まで

企画／深津幸紀

実験法 SDS-PAGE 後の変性 GFP を蛍光検出する方法

羊土社

## 化学療法剤によりアポトーシスが誘導される メカニズムを解明

がん化学療法にプレシジョンメディシンの道を開く

村井純子

がん化学療法において、効果予測バイオマーカーの実用化は悲願である。近年、核内タンパク質のSLFN11がその有力候補として注目されており、SLFN11が薬剤感受性を高めるメカニズムの研究が行われている。今回われわれは、薬剤投与後数時間以内にSLFN11がリボソームRNA合成阻害を起こし、その結果TP53非依存的なアポトーシスを誘導することを明らかにした。

がん化学療法は、半世紀以上にわたり多くのがん患者の生命予後改善に貢献してきた。しかし、化学療法の効果は患者ごとに差があり、また副作用はしばしば深刻で、患者の生活の質を大きく損なうことがある。そのため、化学療法剤の効果予測バイオマーカー（生物学的指標）の研究が長年続けられているが、いまだに実用化されているものはない。

2012年、がん細胞株の大規模データベース解析によって、核内タンパク質であるSLFN11（Schlafen 11：シュラーフェンイレブン）の遺伝子発現量が、一部のがん化学療法剤の有力な効果予測バイオマーカー候補として浮上した<sup>1)2)</sup>。これまでに、SLFN11の発現量と化学療法の主軸であるDNA障害型抗がん剤<sup>\*1</sup>の感受性（効きやすさ）との因果関係が多くの研究で証明されている。また、臨床研究では、卵巣がん、肺がん、膀胱がん、胃がん、頭頸部がん、食道がん、乳がんなど、多くのがん種において、SLFN11が高発現してい

る場合、DNA障害型抗がん剤を含む化学療法の効果が高く、生命予後が良好であることが示されている。

SLFN11の臨床応用に向けての研究が進む一方で、SLFN11の発現制御のしくみやその具体的な作用メカニズムについては未解明の部分が多く残されている。このような背景のもと、われわれは今回、SLFN11がリボソームRNA（rRNA）の転写を抑制し、その結果TP53非依存的なアポトーシスを誘導することで、DNA障害型抗がん剤の効果を高めることを発見した。

### SLFN11によるrRNA合成阻害

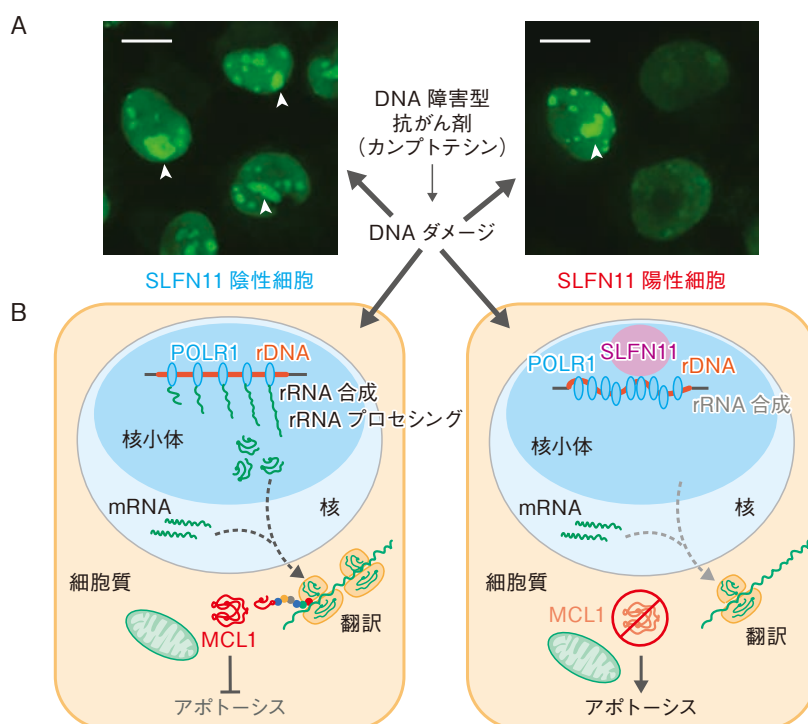
rRNAは、タンパク質合成の場であるリボソームの構成要素であり、すべての細胞にとってその合成は不可欠である。特に、がん細胞では急速な増殖に伴いタンパク質合成が非常に活発であり、その結果、rRNAの合成もさかに行われている。rRNAは細胞核内の核小胞体で合成されており、この過程を標的とした研究はこれまでも活発に行われてきた。われわれは、DNA

#### ※ 1 DNA障害型抗がん剤

DNAに傷をつけるタイプの抗がん剤で、がん細胞の増殖がさかんなことを利用して抗がん作用を示す。

#### Uncovering the mechanism of chemotherapy-induced apoptosis: Paving the way for precision medicine in chemotherapy

Junko Murai : Proteo-Science Center, Ehime University<sup>1)</sup>/Graduate School of Medicine, Ehime University<sup>2)</sup>/愛媛大学プロテオサイエンスセンター<sup>1)</sup>/愛媛大学大学院医学研究科<sup>2)</sup>



**図1 SLFN11はrRNA合成阻害を起こしてアポトーシスを誘導する**

A) 新規(回収直前の1時間)に合成されたRNAを緑色に可視化している(スケールバー 10  $\mu$ m). 強く染まっている部分(Σ)が核小体. SLFN11陰性細胞にDNA障害型抗がん剤でDNAダメージを与えても、rRNA合成に変化はないが(左), SLFN11陽性細胞ではrRNA合成が極端に低下する細胞が出現する(右). B) 本研究の概略図. SLFN11陽性細胞では、rRNA合成低下、モノソームの増加、MCL1の低下によってアポトーシスが薬剤投与後4~6時間程度から生じる.

障害型抗がん剤の1つであるカンプトテシンを、SLFN11陽性細胞とSLFN11陰性(ノックアウト)細胞に投与した際に、前者において4時間程度でSLFN11依存的にrRNA合成が極端に低下することを発見した(図1A). SLFN11は、N末端にRNaseドメイン、C末端に一重鎖DNA結合ドメインとヘリカーゼドメインをもつが、これらのドメインに機能喪失変異を加えたSLFN11をSLFN11陰性細胞に過剰発現させたところ、いずれの変異体でもSLFN11の機能が消失、すなわち薬剤感受性やrRNA合成低下を示さなかった. このことから、SLFN11の機能には各ドメイン機能が必須であることがわかったが、それぞれのドメインが機能制御にどのように影響し合うのかについては、本研究では明らかにしていない.

### 薬剤投与下でSLFN11がアポトーシスを起こすメカニズム(図1B)

ATAC-seqとクロマチン免疫沈降実験の結果、SLFN11がrRNA合成低下を起こすメカニズムは、薬剤投与下でrDNA領域のクロマチン構造変化とPOLR1A(rRNAポリメラーゼの主構成因子)のDNA上での停滞と考えられた. rRNA合成低下によって、リボソーム生合成が障害される可能性を考え、スクロースグラディエント法(密度勾配遠心法)によってリボソームプロファイリングを行ったところ、SLFN11依存的にモノソーム(mRNAにリボソームが1つだけ結合している状態)が極端に増え、ポリソーム(複数のリボソームが結合している状態)が減っていた. このことから、タンパク質合成が低下している可能性を考え、薬剤投与前後6時間の細胞溶解液を用いて定量プロテオーム解析を行ったところ、半減期が極短い(2時間以内)タンパク質については、SLFN11依存的にそ

これらの量が有意に減少していた。これらの減少するタンパク質のなかには、MCL1※2タンパク質が含まれていた。MCL1タンパク質の減少とともに、薬剤投与4～6時間後からSLFN11依存的にアポトーシスが起ったが、MCL1を過剰発現しておくと、その分だけアポトーシスのタイミングが遅くなった。これらのことから、SLFN11を介したrRNA合成障害→リボソーム生合成障害→タンパク質合成低下（MCL1を含む）→アポトーシスの経路が明らかとなった。なお、SLFN11発現の有無にかかわらず、POLR1阻害剤でrRNA合成低下を起こせば、モノソームが増加し、MCL1が低下してアポトーシスが起ったことから、rRNA合成低下が本経路のトリガーとなっていると考えられた。また、核小体に対する外的ストレスによって、TP53依存的なアポトーシスが起ることが知られているが、今回の論文で発見した経路にTP53は必須ではなかった。

## SLFN11は少なくとも三刀流のがんキラー

われわれはこれまでも、SLFN11に関する機能解析論文をいくつか発表している<sup>3)～6)</sup>。2018年には、SLFN11がDNA複製をブロックすることによって、がん細胞の増殖を抑制し、DNA障害型抗がん剤の効果を高めることを示した<sup>3)</sup>。2024年にはオランダの研究グループが、SLFN11がアポトーシスにかかわるJNKシグナル経路を活性化することで、アポトーシスを誘導するというメカニズムを報告した<sup>7)</sup>。一方で、本研究で発見したSLFN11依存的なアポトーシスは、JNKシグナル経路活性化とは異なる経路だった。また、本経路を34種類のさまざまな由来のがん細胞で検討したところ、約7割の細胞で本経路が原因と考えられるアポトーシスを引き起こしたが、残りの約3割の細胞ではアポトーシスが起こらなかった。しかし、その場合でもSLFN11が発現している限り、SLFN11によるDNA複製の停止メカニズムが作用するので、(本研究では6時間までの検討なので検出されていないが)24～48時間以内にSLFN11依存的な細胞死が誘導されると考えられる。これらのことから、SLFN11がDNA障害型抗

### ※2 MCL1

ミトコンドリア周囲でアポトーシスを抑制するBCL2ファミリーに属するタンパク質。

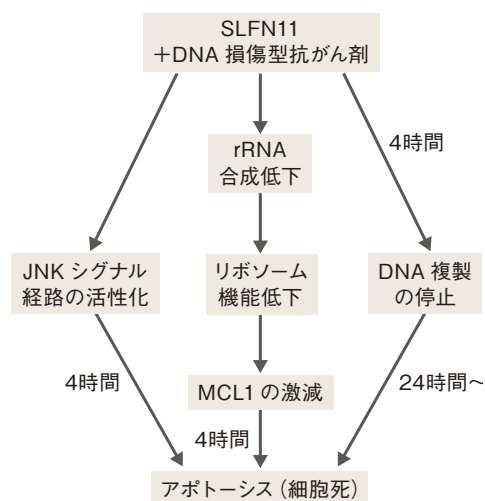


図2 SLFN11による抗がん剤感受性増強作用を説明する主な3経路

SLFN11陽性細胞にDNA損傷型抗がん剤（カンプトテシン、エトポシドなど）を投与したときにアポトーシスが誘導される主な3経路。それぞれは独立してSLFN11の抗がん剤感受性増強作用に寄与していると考えている。

がん剤の感受性を高める経路は、少なくとも3つあると考えている（図2）。

## おわりに

がん種によって差はあるものの、SLFN11の発現は約半数のがん細胞で上昇していることが報告されており<sup>8)</sup>、化学療法の効果予測バイオマーカーとして実用化が期待できる。TP53の機能不全はアポトーシスを誘導を難しくする要因とされているが、SLFN11によるアポトーシスはTP53非依存的なので、本研究成果は広範ながんに対して応用可能と考えられる。SLFN11は遺伝子変異による失活は稀であり、がん遺伝子パネル検査の対象に含まれていない。しかしながら、SLFN11の発現検査は、臨床現場で広く用いられている免疫組織染色検査で行うことができ、検査費用も比較的安価なため、汎用性が期待できる。まずは、化学療法におけるプレジジョンメディシンの実現を目指し、将来的には血液循環がん細胞を用いることで、がんの進行に応じた柔軟な治療選択を可能にしたい。



## 文献

本記事のDOI : 10.18958/7757-00003-0006067-00

- 1) Barretina J, et al : Nature, 483 : 603-607, doi:10.1038/nature11003 (2012)
- 2) Zoppoli G, et al : Proc Natl Acad Sci U S A, 109 : 15030-15035, doi:10.1073/pnas.1205943109 (2012)
- 3) Murai J, et al : Mol Cell, 69 : 371-384.e6, doi:10.1016/j.molcel.2018.01.012 (2018)
- 4) Murai J, et al : Cell Rep, 30 : 4137-4151.e6, doi:10.1016/j.celrep.2020.02.117 (2020)
- 5) Fujiwara K, et al : iScience, 26 : 108529, doi:10.1016/j.isci.2023.108529 (2023)
- 6) Onji H, et al : Oncogene, 43 : 2475-2489, doi:10.1038/s41388-024-03094-1 (2024)
- 7) Boon NJ, et al : Science, 384 : 785-792, doi:10.1126/science.adh7950 (2024)
- 8) Takashima T, et al : Virchows Arch, 478 : 569-579, doi:10.1007/s00428-020-02840-6 (2021)

## ● 著者プロフィール ●

**村井純子** : 2000年大阪大学医学部医学科卒業, 整形外科医として勤務の後, '08年同大学大学院医学系研究科博士課程修了. DNA修復とがんをテーマに, 国内外で研究を進めるなかで, '13年にSLFN11遺伝子と運命の出会いをする. 「化学療法にもプレシジョンメディシンを!」をスローガンに, SLFN11の基礎研究と臨床応用に向けて邁進中. '25年4月より愛媛大学プロテオサイエンスセンター/同大学院医学部生化学分子遺伝学講座教授.



## 責任著者のつぶやき

SLFN11がrRNA合成を低下させることに気づいたのは, NIH留学中の2015年頃だった. 大発見と思ったが, rRNAが減少することと, 薬剤感受性とのつながりを長年見出せずにいた. 2018年に留学先から帰国し, 小さいながらもラボを構えて本論文の筆頭著者の小川茜さん(当時学部2年生)とあれこれ実験しているうちに, 本研究の糸口がみつかった. 再始動して約4年, 多くの共同研究者のおかげで, メインとサブ併せてFigure14枚の超大作を完成させることができた. 願いを込めてMolecular Cell誌に投稿した3日後にunder reviewとなり喜んだのも束の間, その翌日にオランダのグループから「SLFN11によるTP53非依存的アポトーシスの論文」がScience誌に発表されたと知って, 卒倒しそうになるも, どうやら自分たちの発見とは異なる経路だと確信し, 正気を取り戻した. リバイズの多くはScience誌の論文との相違点を明らかにすべしというもので, 量的には再び卒倒するレベルであったが, なぜかリバイズできる自信があり, 5カ月間ほぼ息継ぎなしで実験を積み重ねてアクセプトまで漕ぎ着けた. 残りの研究人生であと何回, この世界の最先端で戦う感覚を味わえるのか, 楽しみでもあるが, 寿命を縮めている感じもする.

(村井純子)