

抗がん剤の効果を飛躍的に高めるタンパク質 SLFN11 の新機能を発見

慶應義塾大学先端生命科学研究所の村井純子特任准教授らのグループは、米国国立衛生研究所 (NIH) との共同研究で、抗がん剤の効果を飛躍的に高めるタンパク質 SLFN11 の新たな機能を発見しました。

SLFN11 は、50 年来がん治療薬として使用されている白金製剤や、日本で卵巣がんに対して最近承認された PARP 阻害剤の抗がん効果を飛躍的に高めるタンパク質として注目を浴びています。本研究では、SLFN11 が抗がん剤の投与下で、クロマチンの構造を変化させ、最初期遺伝子 (immediate early genes) と呼ばれる、ストレス応答や免疫反応に関わる遺伝子群の発現を高めることを発見しました。

研究の背景

SLFN11 (Schlafen 11, シュラーフェンイレブン) は、50 年来がん治療薬として使用されている白金製剤や、日本で卵巣がんに対して最近承認された PARP 阻害剤の抗がん効果を飛躍的に高めるタンパク質として、近年注目を浴びています。患者由来のがん細胞株の半数で SLFN11 が多く発現していることから、抗がん剤の効果を予測するためのバイオマーカーになるのではと、研究が進められています。並行して、SLFN11 が抗がん剤の効果を高めるメカニズムについて、世界中で研究が進められています。

研究内容の詳細

増殖している細胞に白金製剤や PARP 阻害剤 (以下、単に抗がん剤) を投与すると、DNA の複製に異常を来します。がん細胞は正常細胞に比べて細胞増殖が盛んなため、抗がん剤によって DNA 複製の異常が蓄積し、死にやすくなります (抗がん作用)。村井特任准教授らは、抗がん剤を投与すると、SLFN11 がクロマチン (DNA とタンパク質の複合体) に結合し、DNA 複製を永続的に停止させて、抗がん効果を高めることを報告していました。クロマチンには元々緩んでいる場所 (オープンクロマチン) と縮んでいる場所 (クローズドクロマチン) があり、遺伝子の発現が活発な領域はクロマチンが緩んでいます。

本研究では、SLFN11 が抗がん剤の投与下において、緩んでいるクロマチンを更に緩ませることを発見しました (図 1)。クロマチンが緩むと同時に、最初期遺伝子 (immediate early genes) と呼ばれる、ストレス応答や免疫反応に関わる遺伝子群の発現が数倍から数十倍に高まることも発見しました (図 2)。これまで最初期遺伝子は、外部刺激を加えてから 1 時間以内に発現上昇のピークを迎えることが知られていましたが、今回発見した SLFN11 が介在する経路では、数時間かけてクロマチンの緩みと並行して起こるため、従来の刺激応答とは異なると考えられます。

SLFN11 に点変異を入れると、クロマチンの緩みや最初期遺伝子群の活性化が起こらなくなり、抗がん剤の効果を増強する作用も打ち消されるため、これらの現象はすべて SLFN11 の作用によって引き起こされていると言えます。本研究により、抗がん剤の効果を飛躍的に高める SLFN11 が、抗がん剤の投与下で起こす生命現象の一端が明らかになりました。

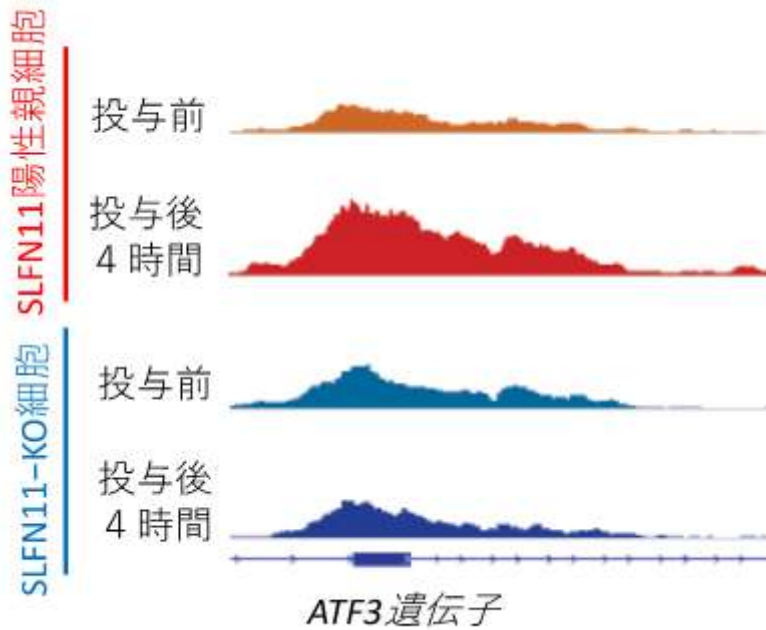


図1 ATAC-seq (クロマチンの緩みを定量化する実験) の結果。最初期遺伝子の1つ ATF3 遺伝子領域において、SLFN11 陽性親細胞では、抗がん剤 (カンプトテシン) 投与前に比べ、投与4時間後で緩みが増大している (シグナル面積の増大)。SLFN11 ノックアウト (KO) 細胞では、抗がん剤投与前後で緩みに明らかな変化はない。

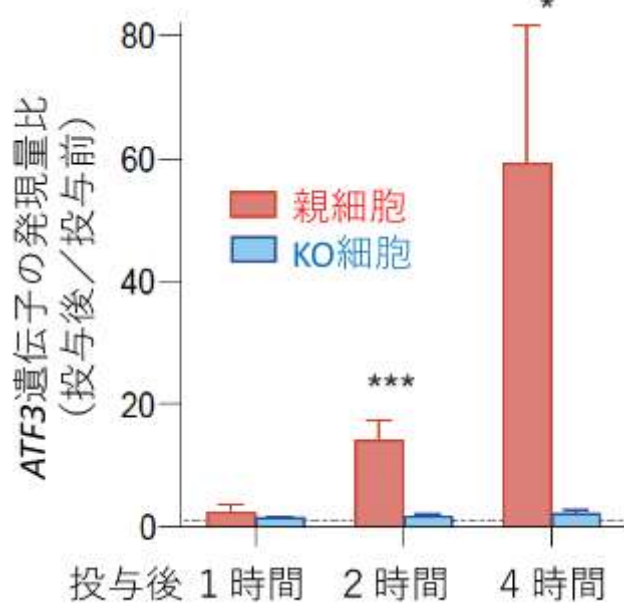


図2 リアルタイム定量 PCR の結果。最初期遺伝子の 1 つ ATF3 遺伝子の mRNA 発現量について、SLFN11 陽性親細胞では、抗がん剤（カンプトテシン）投与前に比べ、投与 2-4 時間後に急激に上昇する。SLFN11 ノックアウト (KO) 細胞では、抗がん剤投与前後で ATF3 の発現量はほとんど変わらない。

村井特任准教授は、「SLFN11 の機能は、これまで知られていたどの遺伝子の機能とも似ておらず、とても興味深い (図 3)。SLFN11 が白金製剤や PARP 阻害剤などの抗がん効果を高めるメカニズムを更に詳細に解析し、これからのがん治療に応用したい」と述べています。

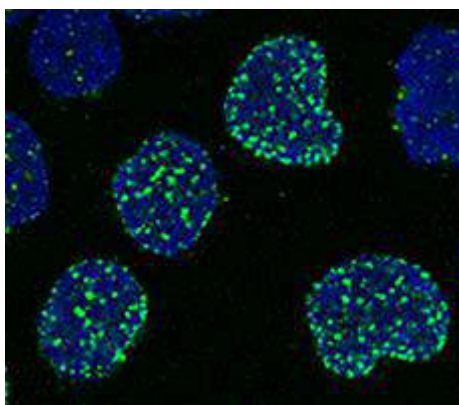


図3 ヒト細胞の蛍光免疫染色による像。抗がん剤（カンプトテシン）の投与によって、SLFN11 (緑) がクロマチン (青) 上に集積すると、抗がん剤の効果が飛躍的に高まる。この時 SLFN11 は、DNA 複製を停止させ、クロマチンを緩め、最初期遺伝子群の発現を高めている。

今後の展開

SLFN11 が抗がん剤の感受性を高めることは、細胞レベル、マウスモデルで明らかとなっていますが、臨床検体を用いて検討した報告は限られています。今後は、臨床検体を用いたエビデンスを蓄積することが必要で、SLFN11 の解析が有用ながん種を特定し、バイオマーカーとして使うための閾値の設定などを、国内の共同研究者と共に確立していきます。SLFN11 の多彩な機能についても引き続き研究を進めます。

論文情報

タイトル Chromatin Remodeling and Immediate Early Gene Activation by SLFN11 in Response to Replication Stress

雑誌 Cell Reports

DOI <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.117>

日本語発表原文

https://www.amed.go.jp/news/release_20200325-01.html

文 JST 客観日本編集部