

54 複製ストレス制御によるがん抑制機構の解明 村井 純子

【目的】 SLFN11 (Schlafen 11) は、DNA 障害型抗がん剤の効果を高め、DNA 複製の異常 (複製ストレス) にさらされる細胞を選択的に排除する機能があることが最近解ってきた。複製ストレスは、がん遺伝子の活性化や DNA 障害型抗がん剤など様々な原因によって引き起こされ、遺伝子変異やがん化の促進、がんの薬剤耐性獲得の要因となる。よって、複製ストレスにさらされる細胞を排除できれば、がんの発症、進展、再発の抑制が期待できる。本研究の目的は、1. SLFN11 がん抑制遺伝子としての機能があるかを検討すること、2. 個体レベルの SLFN11 機能解析のためにマウスモデルを構築すること、3. 正常ヒト組織における SLFN11 の機能を検討すること、4. さらには実臨床において、SLFN11 の抗がん剤効果予測バイオマーカーとしての有用性を検討することである。これらを明らかにすることで、SLFN11 を軸としたがん治療戦略を打ち立てることが可能となる。

【方法】 1. 複製ストレスを惹起することが知られているがん遺伝子 MYC の過剰発現がドライバーとなって発症するパーキットリンパ腫 (BL) 由来の細胞株について、SLFN11 と MYC の共発現が細胞生存に及ぼす影響を検討した。2. マウス細胞においてヒト SLFN11 が機能するかを細胞レベルで検討した。3. 広島大学医学部病理学と共同研究で、ヒト非腫瘍部における SLFN11 発現頻度を 17 臓器について、免疫組織染色法にて検討した。また正常ヒト末梢血単核細胞をもちいて、正常 T リンパ球における SLFN11 の発現レベルと発現制御について検討した。4. 複数施設との共同研究で、SLFN11 の発現レベルと DNA 障害型抗がん剤を含む抗がん治療成績との相関関係を検討した。

【結果】 1. MYC 高発現 SLFN11 低発現の BL 細胞株 Sultan、Ramos において、薬剤による SLFN11 発現誘導により細胞死が起こった。逆に MYC 低発現 SLFN11 高発現の BL 細胞株 Tree92 に MYC の発現を誘導すると細胞死が起こった。どちらの場合も SLFN11 をノックアウトした株では細胞死が起こらなかったことから、BL 細胞株では SLFN11 と MYC が共発現できない、つまりがん遺伝子 MYC の過剰発現細胞を SLFN11 は選択的に排除できると考えられた。2. マウス由来リンパ球細胞 A20 を用いて、tetracycline 誘導性にヒト SLFN11 を高発現する細胞株を作製したが、これらの株は DNA 障害型抗がん剤に高感受性とならなかった。少なくともこの細胞株では、ヒト SLFN11 が機能しないと結論づけた。3. ヒト非腫瘍部における SLFN11 の発現は、乳腺、大腸、膵臓ではほぼゼロであった一方、肺、子宮頸部、食道では発現していた。またヒト抹消 T リンパ球は非増殖刺激下では、SLFN11 の発現を認めなかったが、IL2 刺激により発現が上昇した。マクロファージは非増殖刺激下でも SLFN11 を高発現していた。このことより、正常細胞においても SLFN11 が機能している可能性が示唆された。4. 複数のがん種において、SLFN11 の発現レベルと DNA 障害型抗がん剤を含む治療を受けた時の生命予後に有意な相関を認めた。SLFN11 が抗がん剤治療の効果予測バイオマーカーまたは、治療薬決定のバイオマーカーとして有用であるエビデンスが得られた。

SLFN11 研究の現在とこれから

