

新潟大学脳研究所
「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」
共同利用・共同研究報告書

脳腫瘍における SLFN11 の機能解析

研究代表者 村井 純子¹⁾
研究分担者 棗田 学²⁾, 岡田 正康²⁾

1) 愛媛大学プロテオサイエンスセンター 2) 新潟大学脳研究所

研究要旨

Schlafen (SLFN) ファミリーのメンバーの1つ、SLFN11はDNA障害型抗がん剤の感受性増強因子として、注目されている。我々はSLFN11の機能解析と、脳腫瘍治療における有用性の検証をメインテーマに研究し、2019年頃より、脳腫瘍の1つ髄芽腫についてSLFN11に関する情報交換やデータベース解析、患者サンプルを用いた発現解析を進めている。前年度までの共同研究で、SLFN11の発現量が髄芽腫のサブタイプによって異なることと、薬剤感受性に寄与していることを明らかにし、論文発表を行った。本研究ではSLFN11の機能解析を中心に行い、SLFN11依存的に起こるp53非依存的アポトーシスを発見し、そのメカニズムに迫った。

A. 研究目的

2012年、SLFN11 (Schlafen 11、シュラーフェンイレブン) の発現量が、がん化学療法における効果予測バイオマーカーの有力な候補として浮上した。これまでに、SLFN11の発現量と化学療法の主軸であるDNA障害型抗がん剤の感受性との因果関係が多くの研究で証明されている。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、生命予後も良好であることが示されている。我々は、本共同研究の成果の一つとして、SLFN11の発現量が髄芽腫のサブタイプによって異なることと、薬剤感受性に寄与していることを明らかにした(Nakata et al., Neuro-Oncology, 2023)。SLFN11の臨床応用に向けての研究が進む一方で、発現制御の仕組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。特に、SLFN11依存的に薬剤投与4時間程度から生じるアポトーシスのメカニズムが不明であった。本共同研究では、SLFN11がリボゾームRNA (rRNA) の

転写を抑制することで、アポトーシスが誘導される高めるメカニズムを発見した。

B. 研究方法

複数のSLFN11陽性細胞と、そこから樹立したSLFN11ノックアウト細胞を用いた。また、SLFN11陰性細胞に、さまざまなSLFN11変異体を導入した細胞株を樹立した。

C. 研究結果

DNA障害型抗がん剤の投与により、SLFN11が核小体におけるrRNA合成を低下させることを発見した(図1)。

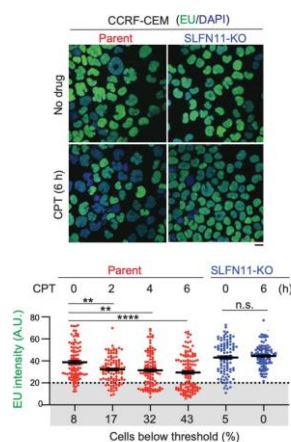
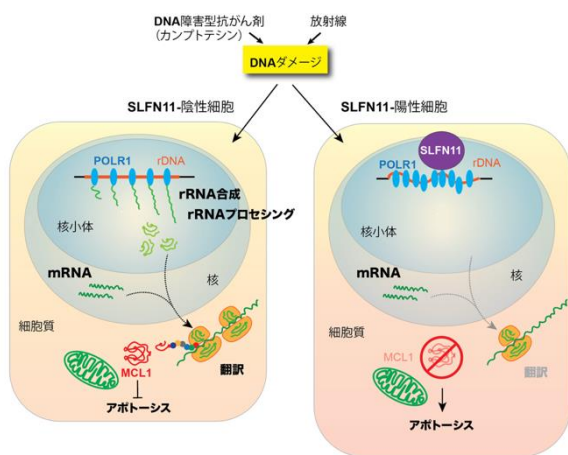


図1: ヒトリンパ腫由来の CCRF-CEM 細胞 (Parent) と SLFN11-KO 細胞を用いて、薬剤なし (No drug) と薬剤あり (CPT: カンボテシン) の条件で、RNA 合成量を EU (RNA 構成要素のウラルシルの類似物質) の取り込みで計測した。Parent 細胞では、CPT 投与6時間後に EU の取り込み (RNA 合成) が極端に低下する細胞が、43% 出現した (上、白矢印)。一方、SLFN11-KO 細胞では、EU の取り込みが低下した細胞はまったく現れなかった (上、下)。EU の取り込みが低下した細胞は、CPT 投与2、4、6時間と時間が経つにつれて増加した (下)。

この結果、リボゾームの機能に異常が生じ、タンパク質合成が著しく低下することを明らかにした。特に、半減期が短いタンパク質は、SLFN11の機能が発揮されてからわずか4～6時間以内にタンパク質レベルが劇的に減少した。これらの激減するタンパク質の中には、ミトコンドリア周囲でアポトーシスを抑制しているMCLタンパク質が含まれていた。その他、様々な検証の結果、薬剤投与によってSLFN11が機能すると、リボゾーム機能の障害が起こり、タンパク質合成（翻訳）が低下し、MCL1の劇的な減少がアポトーシスを誘導する新たな経路が明らかとなった（図2、下図）。



D. 考察

2024年にオランダの研究グループがScience誌において、SLFN11がアポトーシスに関わる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新たなメカニズムを報告した。一方で、本研究で発見したSLFN11がDNA障害型抗がん剤の効果を高めるメカニズムは、JNKシグナル経路を活性化するメカニズムとは異なる経路であることを確認した。本メカニズムは、がん細胞の約7割で細胞死を引き起こしたが、残りの約3割の細胞では即時的なアポトーシスが見られなかった。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し、24～48時間以内にSLFN11依存的な細胞死が誘導されることが確認された。これらのことから、SLFN11は少なくとも3つの経路でがん細胞を殺していると考えられる。

E. 結論

SLFN11によって、細胞死がおこる仕組みの一つが明らかとなった。放射線照射に対しての、SLFN11の反応については知見が少なく、今後共同研究を進めたい。2024年10月25日に新潟大学にて、榎田先生主催のセミナーで本発表を行い、その後共同研究の進捗について打ち合わせを行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ogawa O, Izumikawa K, Tate S, Isoyama S, Mori M, Fujiwara K, Watanabe S, Ohga T, Jo U, Taniyama D, Kitajima S, Tanaka S, Onji H, Kageyama S, Yamamoto G, Saito H, Morita T, Okada M, Natsumeda M, Nagahama M, Kobayashi J, Ohashi A, Sasanuma H, Higashiyama S, Dan S, Pommier Y, Murai J*. SLFN11-mediated ribosome biogenesis impairment induces TP53-independent apoptosis. *Molecular Cell* 2025; DOI: [10.1016/j.molcel.2025.01.008](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2025.01.008)

Shibuma S, On J, Natsumeda M, Koyama A, Takahashi H, Watanabe J, Mitobe M, Nakata S, Tanaka Y, Tsukamoto Y, Okada M, Yoshimura J, Tada M, Shimizu H, Oya S, Murai J, Okamoto K, Kawashima H, Kakita A, Oishi M. Diagnosis of Leptomeningeal Disease in Diffuse Midline Gliomas by Detection of H3F3A K27M Mutation in Circulating Tumor DNA of Cerebrospinal Fluid. *Pediatr Blood Cancer*. 2025 doi: 10.1002/pbc.31535. Epub 2025 Jan 9. PMID: 39789738.

2. 学会発表

1. Natsumeda M, Nakata S, Murai J, Okada M. et al. Schlafen11 is a powerful biomarker for predicting response to cisplatin in medulloblastomas. 16th Congress of Asia continental branch of International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 2024/6/23, Yokohama. (Oral)

2. Murai J. SLFN11の研究UPDATE. 新潟大学脳神経外科研究会. 2024/10/25, Niigata

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし