

令和 7 年 2 月 5 日

愛 媛 大 学

慶應義塾大学先端生命科学研究所

科学技術振興機構 (JST)

がん治療の新たな鍵、SLFN11 タンパク質の働きを解明 ～精密医療（プレジジョンメディシン）への応用に期待～

慶應義塾大学先端生命科学研究所に所属する小川茜（慶應義塾大学環境情報学部 4 年）と村井純子特任准教授（愛媛大学プロテオサイエンスセンター准教授・京都大学大学院生命科学研究科客員准教授を兼任）らの研究グループは、がん化学療法の効果をも高める重要なタンパク質「SLFN11（シュラーフェンイレブン）」の働きを明らかにしました。がん化学療法は、多くの患者に用いられる治療法ですが、その効果には個人差があり、治療を始める前に薬が効くかどうかを予測するのは難しいのが現状です。最近の研究で、SLFN11 というタンパク質を多く持つがん細胞では化学療法がよく効くことがわかってきましたが、その具体的な仕組みについては謎が多く残されていました。

今回の研究では、SLFN11 が薬剤投与中にがん細胞を「アポトーシス」（細胞の自然な死のプロセス）へと導く仕組みを発見しました。SLFN11 の検出は、一般病院で広く行われている病理検査を利用することで可能です。このタンパク質は、がんの種類によりますが、約半分のがんで検出されます。このため、今回の発見により、がん治療における「精密医療（プレジジョンメディシン）」（患者個々のがん特性に合わせた治療）が、従来の一部の治療薬だけでなく、広く化学療法でも実現できる可能性が開かれました。本研究成果は、世界的に権威のある米国学術誌「Molecular Cell」に令和 7 年 2 月 5 日午前 1 時（日本時間）に掲載されました。

[背景]

がん化学療法は、がん治療の根幹であり、多くの患者にとって生命を延ばすための重要な手段となっています。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可能性があります。そのため、治療の恩恵を最大限受けられる患者と、そうでない患者を正確に見極めることができれば、より個別化された治療が実現し、副作用を最小限に抑えた適切な治療法の選択が可能になります。治療の効果予測には「バイオマーカー」（生物学的指標）が重要な役割を果たします。例えば、乳がん治療においては、がん細胞に含まれるホルモン受容体の量を調べることで、ホルモン剤を投与するかどうかを判断します。このように、バイオマーカーを活用できる治療薬もありますが、ほとんどの化学療法剤に関して、現時点ではその効果を予測するためのバイオマーカーは確立されていません。

遺伝情報は DNA という物質で細胞内に保存されています。この遺伝情報が、RNA という物質に写し取られ（転写）、情報が解読（翻訳）されてタンパク質になります（これを発現と呼びます）。タンパク質は細胞のあらゆる機能制御に必要です。タンパク質の翻訳には、暗号を含むメッセンジャーRNA (mRNA) とともに、暗号を解く鍵となるトランスファーRNA (tRNA) と、細胞内の翻訳工場であるリボゾームの部品としてのリボゾーム RNA (rRNA) が必要です。細胞の制御には、遺伝子からタンパク質の単純な発現の有無だけでなく、どの程度強く発現しているか（発現量）

も重要です。

2012 年、SLFN11 (Schlafen 11、シュラーフェンイレブン) という遺伝子の発現量が、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ました。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^(注1)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ます。また、臨床研究では、卵巣がん、肺がん、膀胱(ぼうこう)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ます。これらのことから、がん細胞における SLFN11 の発現量を調べることで、DNA 障害型抗がん剤の効果を予測することが可能となると考えられます。

多くの場合、遺伝子の変異がバイオマーカーとして利用されますが、SLFN11 遺伝子に変異が見つかることはほとんどなく、SLFN11 については発現量が薬剤効果のバイオマーカーとして重要となります。SLFN11 の臨床応用に向けての研究が進む一方で、SLFN11 遺伝子研究の歴史がまだ浅いことから、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ます。このような背景のもと、本研究グループは今回、新たに SLFN11 がリボゾーム RNA (rRNA) の転写を抑制することで、DNA 障害型抗がん剤の効果を高めるメカニズムを発見しました。

[研究結果]

リボゾーム RNA (rRNA) とがん細胞のタンパク質合成

rRNA は、タンパク質合成の場であるリボゾームの構成要素であり、全ての細胞にとってその合成は不可欠です。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 の合成も盛んに行われています。rRNA の合成は細胞核内の核小体で行われるため、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ました(図1)。

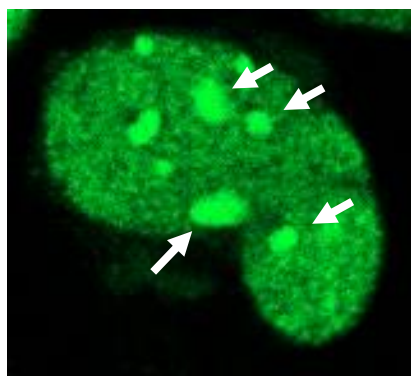
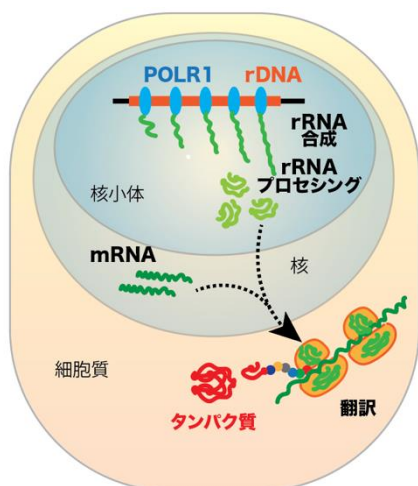


図1:核小体は rRNA 合成の場であり、rRNA はリボゾームの構成要素となる(左)。ヒトがん細胞における、活発な rRNA 合成(右)。緑で強く染まっている部分(矢印)が核小体。試薬を使って新規(1時間)に合成された RNA を緑色に可視化している。

薬剤投与下で SLFN11 がアポトーシスを起こすメカニズム

今回の研究では、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ました(図2)。

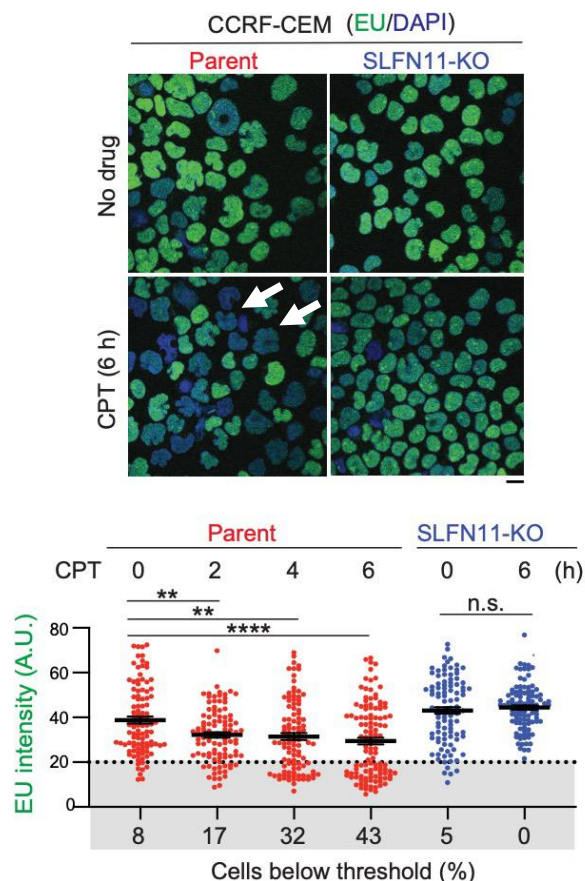


図2:ヒトリンパ腫由来の CCRF-CEM 細胞は SLFN11 の発現量が高い (Parent)。その細胞から SLFN11 遺伝子ノックアウト細胞を作出した (SLFN11-KO)。これらの細胞を用いて、薬剤なし (No drug) と薬剤あり (CPT:カンプトテシン) の条件で、RNA 合成量を EU (RNA 構成要素のウラシルの類似物質) の取り込みで計測した。SLFN11 を発現する Parent 細胞では、CPT 投与6時間後に EU の取り込み (RNA 合成) が極端に低下する細胞が、43%出現した (上、白矢印)。一方、SLFN11-KO 細胞では、EU の取り込みが低下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が判明しました。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ました。これらの激減するタンパク質の中には、ミトコンドリア (細胞内の小器官の1つ。エネルギー産生などを担う) 周囲でアポトーシスを抑制している MCL1^(注2) タンパク質が含まれていました (図3)。

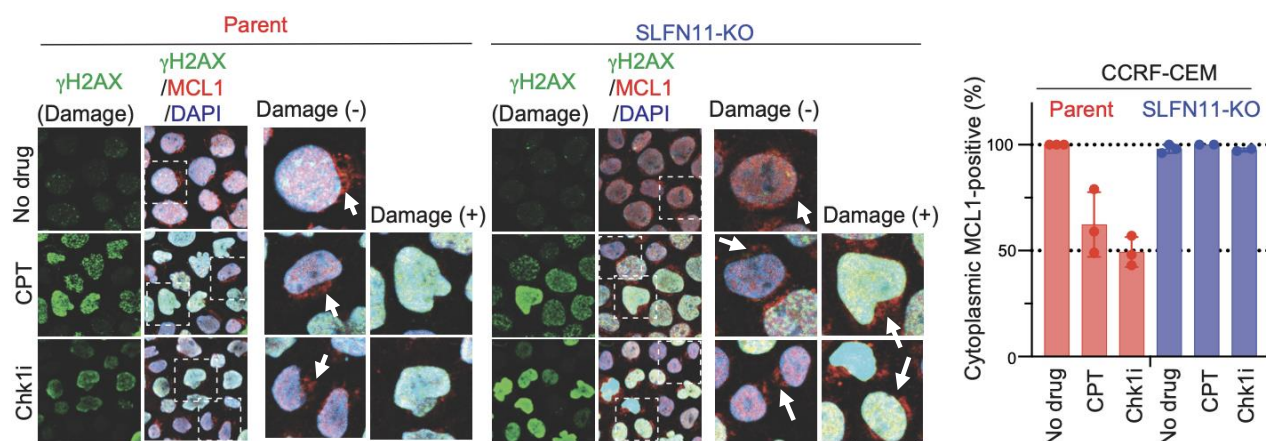


図 3: 図 2 と同じ細胞を用いて、薬剤なし (No drug) と薬剤あり (CPT: カンプトテシンまたは Chk1i: チェックポイント I 阻害剤) の条件で、DNA ダメージ (γ H2AX) と MCL1 を蛍光免疫染色で可視化した。 γ H2AX は緑色、MCL1 が赤色 (矢印) に染まっている。SLFN11 を発現する Parent 細胞では、薬剤投与によって DNA ダメージを受けた細胞 (緑) は MCL1 が消失した (左から 4 列目)。一方、SLFN11-KO 細胞では、DNA ダメージを受けた細胞 (緑) も MCL1 が検出された (左から 8 列目)。SLFN11 を発現する Parent 細胞でも、DNA ダメージを受けていない細胞では MCL1 が検出された (左から 3 列目)。右のグラフは MCL1 が検出できた細胞の割合 (%) である。

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になりました (図 4)。

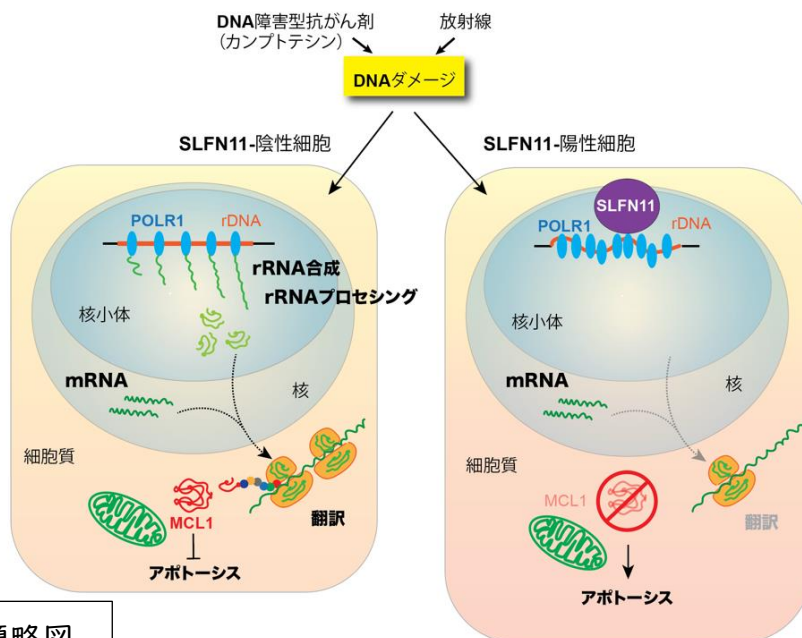


図 4: 本研究の簡略図

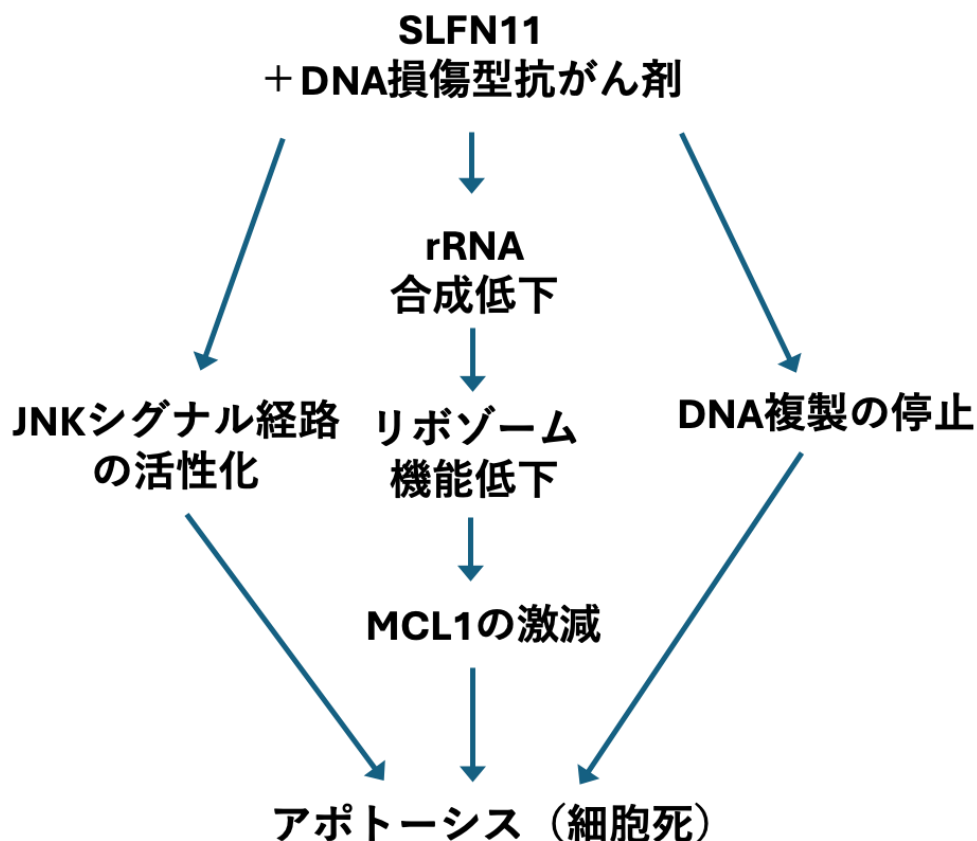
SLFN11 は少なくとも三刀流のがんキラー

本研究グループはこれまでに、SLFN11 に関する臨床論文や、機能解析、発現解析に関する論文を多数発表しています。2018 年には、SLFN11 が DNA 複製をブロックすることによって DNA 障害型抗がん剤の効果を高めるメカニズムを発見し、この成果を Molecular Cell 誌に報告しました。この研究は、SLFN11 が DNA 複製の過程を直接的に抑制することでがん細胞の増殖を制御し、抗がん剤の効果を向上させることを示した初めての成果でした。

2024 年には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^(注 3)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ました。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、2024 年にオランダのグループが報告した 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が確認されました。また、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ましたが、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ませんでした。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ました。この知見は、本研究グループが 2018 年に報告した SLFN11 による DNA 複製停止メカニズムを補強するものです。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ことがわかりました(図5)。

図 5:SLFN11 は三刀流で、抗がん剤の効果を高める



学術的および臨床的な意義

がん種によって差はあるものの、SLFN11 の発現は全体の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、DNA 障害型抗がん剤を含む化学療法の効果予測バイオマーカーとして非常に有望です。本研究では、SLFN11 による新たなアポトーシス誘導メカニズムを報告しました。

本研究で示された SLFN11 を介したアポトーシス誘導は、がん抑制遺伝子 TP53 (p53) の機能に依存しないことも明らかにしました。TP53 の機能不全はがん細胞の特徴の1つであり、アポトーシス誘導を難しくする要因とされていますが、SLFN11 によるアポトーシス経路はこの制約をほとんど受けません。この点で、本研究は、TP53 機能不全を有するがん細胞を含む、広範ながんに対して応用可能と考えられます。

SLFN11 が約半数のがんで発現が上昇している事実は、SLFN11 を効果予測バイオマーカーとして利用する上で非常に理想的です。一方で、SLFN11 が抗がん剤の効果を高めるために進化したとは考えにくいです。ヒトは SLFN11 以外にも SLFN、SLFN12、SLFN13、SLFN14 を持つ

ていますが、それらに共通する機能として tRNA の切断があり、これは抗ウイルス作用に関与していると考えられています。その中で、研究者たちは SLFN11 をがん治療に応用できること発見しました。SLFN11 は霊長類と一部の哺乳類にしか、この遺伝子が見つかっておらず、SLFN11 を手に入れた人類は非常に幸運で、この遺伝子を利用しない手はないと、我々は考えています。

2019 年から日本ではがんゲノムパネル検査が保険適用となったため、個人のがんゲノム解析の結果を基に治療薬を選択すること（プレシジョンメディシン：精密医療）が可能となっています。一方で、この検査は、患者にとって一度しか受けられない、検査費用が高額であるといった制限や、治療薬が見つかる割合が 10%程度で頭打ちになっているという問題点があります。また、多くのがん患者が投与される DNA 障害型抗がん剤はそもそも、検査結果に紐づく薬剤（コンパニオン診断薬）には含まれていません。プレシジョンメディシンを DNA 障害型抗がん剤に応用するためには、現状を打破する必要があります。

SLFN11 の発現検査は、臨床現場で広く用いられている病理検査（免疫組織検査）で簡便に行うことができ、検査費用も比較的安価なため、汎用性が期待できます。さらに、将来的には血液循環がん細胞（がん組織から剥がれて血液を流れる腫瘍細胞）を用いることで、複数回の解析やがんの進行に応じた柔軟な治療選択が可能となると考えられます。

SLFN11 は、2012 年以降、研究報告数は増加傾向にあるものの、これまでに発表された論文は約 200 報とまだまだ少なく、研究者数も限られています。本研究の成果は、DNA 障害型抗がん剤の効果予測バイオマーカーとしての SLFN11 の重要性を医療関係者や一般社会に向けてアピールする上で、非常に意義深いものです。今後、SLFN11 を活用したがん治療が実現すれば、より多くのがん患者に対して、最適な治療法を提供できるようになり、がん医療の未来に大きな革新をもたらすことが期待できます。

[用語解説]

(注 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、がん細胞の増殖が盛んなことを利用して抗がん作用を示す。代表的な薬剤に、シスプラチン、エトポシドがある。

(注 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。

(注 3) JNK シグナル伝達経路: 細胞外の様々なストレス刺激を核に伝達する。生死を含む多様な細胞応答を制御する。

[研究費]

本研究は以下の資金の援助を受けて行われました。

JST 創発的研究支援事業 (JPMJFR2056、村井純子)

科研費 基盤研究(B) (JP19H03505 and JP23H02768、村井純子)

科研費 挑戦的研究(萌芽) (JP21K19415、村井純子)

科研費 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) (21KK0156、梶田学)

科研費 学術変革領域研究(学術研究支援基盤形成) AdAMS (22H04922、旦慎吾、村井純

子)

新潟大学脳研究所 共同利用・共同研究(2023-23021、梶田学、岡田正康、村井純子)

京都大学大学院生命科学研究科附属放射線生物研究センター 共同利用・共同研究 CORE Program (小林純也、村井純子)

武田科学振興財団(北島正二郎)

山形研究費(小川茜、森大、渡部素世香、田中聡一郎、北島正二郎、村井純子)

[論文の詳細]

掲載誌:Molecular Cell

DOI: 10.1016/j.molcel.2025.01.008

題名: SLFN11-mediated ribosome biogenesis impairment induces TP53-independent apoptosis

和訳題名: SLFN11 はリボソーム生合成障害を介して TP53 非依存的にアポトーシスを起こす

著者:

Akane Ogawa 小川茜 慶應義塾大学 第一筆頭著者(学部生)

Keiichi Izumikawa 泉川桂一 明治薬科大学 共第一筆頭著者(准教授)

Sota Tate 田手壮太 愛媛大学 共第一筆頭著者(大学院生)

Sho Isoyama 磯山翔 がん研究所

Masaru Mori 森大 慶應義塾大学

Kohei Fujiwara 藤原昂平 愛媛大学

Soyoka Watanabe 渡部素世香 慶應義塾大学

Takayuki Ohga 大賀嵩之 明治薬科大学

Ukhyun Jo アメリカ国立衛生研究所

Daiki Taniyama 谷山大樹 アメリカ国立衛生研究所

Shojiro Kitajima 北島正二郎 慶應義塾大学

Soichiro Tanaka 田中聡一郎 慶應義塾大学

Hiroshi Onji 恩地裕史 愛媛大学

Shun-Ichiro Kageyama 影山俊一郎 国立がんセンター東病院

Gaku Yamamoto 山本岳 国立がん研究センター

Hitoshi Saito 齋藤仁志 国立がん研究センター

Tomoko Yamamori Morita 山盛(森田)智子 国立がん研究センター

Masayasu Okada 岡田正康 新潟大学

Manabu Natsumeda 梶田学 新潟大学

Masami Nagahama 長浜正巳 明治薬科大学

Junya Kobayashi 小林純也 国際医療福祉大学

Akihiro Ohashi 大橋紹宏 国立がん研究センター

Hiroyuki Sasanuma 笹沼博之 東京都医学総合研究所

Shigeki Higashiyama 東山繁樹 愛媛大学

Shingo Dan 旦慎吾 がん研究所

Yves Pommier アメリカ国立衛生研究所

Junko Murai 村井純子 愛媛大学(准教授)、慶應義塾大学(特任准教授)、京都大学(客員准教授)

共責任著者:村井純子、Yves Pommier

[問い合わせ先]

(研究に関すること)

愛媛大学プロテオサイエンスセンター細胞増殖・腫瘍制御部門/
愛媛大学大学院医学系研究科分子・機能生化学・分子遺伝学講座
准教授 村井純子

TEL:089-960-5254、090-9288-4496

E-mail:murai.junko.nk@ehime-u.ac.jp

(報道に関すること)

愛媛大学医学部総務課総務・広報チーム

TEL:089-960-5943

E-mail:mesyomu@stu.ehime-u.ac.jp

慶應義塾大学先端生命科学研究所 渉外担当

TEL 0235-29-0802

E-mail:pr2@iab.keio.ac.jp

科学技術振興機構総務部広報課

TEL:03-5214-8404

E-mail:jstkoho@jst.go.jp

(JST 事業に関すること)

科学技術振興機構 創発的研究推進部

東出学信

TEL:03-5214-7276

E-mail:souhatsu-inquiry@jst.go.jp