

DNA障害型抗がん剤感受性の増強因子 SLFN11の多彩な機能 ～複製、転写、クロマチン構造～

日時：令和2年2月3日（月）17:00～18:00

場所：マルチメディア1

講師：村井 純子博士

慶應義塾大学先端生命科学研究所 特任准教授

Euka DNA障害型抗がん剤には、プラチナ製剤、トポイソメラーゼ阻害剤、DNA複製阻害剤、PARP阻害剤などがあり、主にS-G2期でDNA損傷を蓄積させることにより、細胞死を導く。DNA損傷の修復には、相同組み替え因子BRCA1/2をはじめとする多彩なDNA修復因子が関与する。それらの修復因子の欠損は、薬剤感受性をもたらすため、例えばBRCAの変異をもつ乳がん卵巣がんではPARP阻害剤が著効する。最近、独立した二つの大規模がんデータベース（NCI-60とCCLE: the Cancer Cell Line Encyclopedia）の解析から、DNA障害型の抗がん剤への感受性とmRNA発現量が最も高く相関する遺伝子としてSLFN11（Schlafen 11, シュラーフェン11）が特定された。遺伝学的解析でも、SLFN11はDNA障害型抗がん剤の殺細胞効果を増強することが明らかとなった。面白いことに、SLFN11はDNA修復因子ではない。SLFN11がDNA障害型抗がん剤の殺細胞効果が高めるメカニズムについて、我々は最近、SLFN11が複製ストレス（異常）に応答して複製フォークに結合し、複製をブロックすることを見出した。SLFN11による複製ブロックは永続的で致死的であり、これまで知られていたATRを介するS期チェックポイントによる生存に有利に働く一時的な複製停止とは異なる。さらに我々は、SLFN11はATPase活性を利用して、クロマチン構造を緩める機能があり、そのタイミングに同期してストレス応答遺伝子（*JUN*, *FOS*, *ATF3*, *NFKB2*ほか）の発現を飛躍的に高める機能も見つけている。クロマチン構造の緩みは、一般的に転写の活性やヒストン修飾を伴うが、SLFN11による構造変化では必ずしもそれらは伴わない。セミナーでは、この極めて興味深いはまだ未知な部分の多いSLFN11の機能について時間の限り紹介したい。

1. **Murai J**, Thomas A, Miettinen M, Pommier Y (2019) Schlafen 11 (SLFN11), a restriction factor for replicative stress induced by DNA-targeting anti-cancer therapies. *Pharmacol Ther* (review) [[PMID: 31128155](#)]
2. **Murai J**, Tang SW, Leo E, Baechler SA, Redon CE, Zhang H, Al Abo M, Rajapakse VN, Nakamura E, Jenkins LMM, Aladjem MI, Pommier Y (2018) SLFN11 Blocks Stressed Replication Forks Independently of ATR. *Mol Cell* 69: 371-384 e6 [[PMID: 29395061](#)]
3. **Murai J** and Pommier Y (2019) PARP trapping beyond homologous recombination and platinum sensitivity in cancers. *Annual Review of Cancer Biology* (review) DOI:10.1146/annurev-cancerbio-030518-055914