

Schlafen 11 (SLFN11) がRNR阻害剤の感受性を増強する機序解明

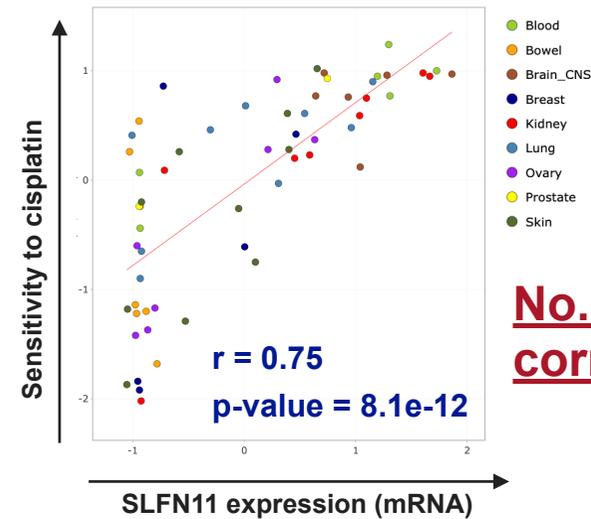
高橋佑歌^{1,2}, 村井純子^{1,2,3}

1. 慶應義塾大学先端生命科学研究所 2. 慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科 3. 慶應義塾大学環境情報学部

▶ DNAターゲット型抗がん剤の主要な感受性増強因子として見出されたSLFN11

がんデータベースNCI-60を用いたオミクスデータ解析
(60種類のがん細胞株, 薬剤~22,000種類)

SLFN11高発現 → DNA損傷剤に対して高感受性
(Zoppoli et al., PNAS, 2012)



No.1
correlation

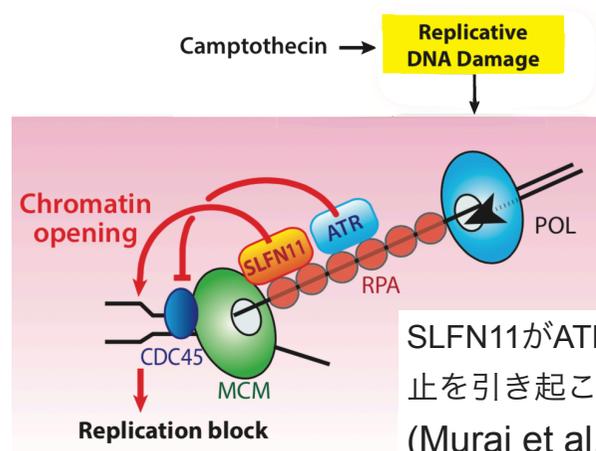
▶ SLFN11が薬剤感受性の増強に寄与する抗がん剤

・ DNA損傷型抗がん剤

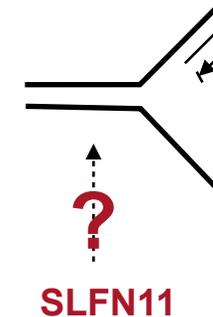
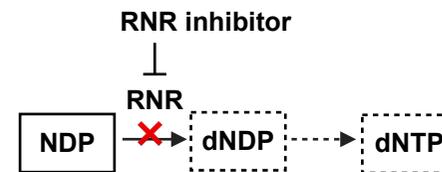
(白金製剤, アルキル化剤, トポイソメラーゼ阻害剤, etc.)

・ RNR阻害剤(RNRi)

NDPの還元を阻害し, DNA鎖の材料となるdNTPsを枯渇させる.

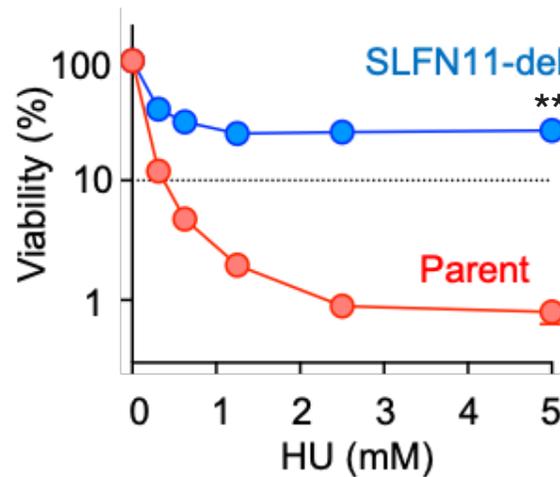
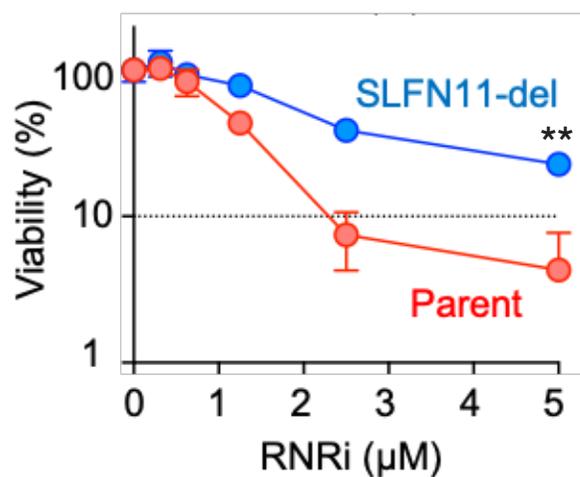


SLFN11がATRからは独立してDNA複製停止を引き起こし, 細胞死を誘導
(Murai et al., Mol. Cell. 2018)



SLFN11はRNR阻害剤の薬剤感受性を増強する

- RNR阻害剤投与から72時間後の細胞生存率 (CCRF-CEM)



** P-value <0.05

▶ SLFN11はRNR阻害剤の薬剤感受性を増強した

Control

RNRi (2 μM)

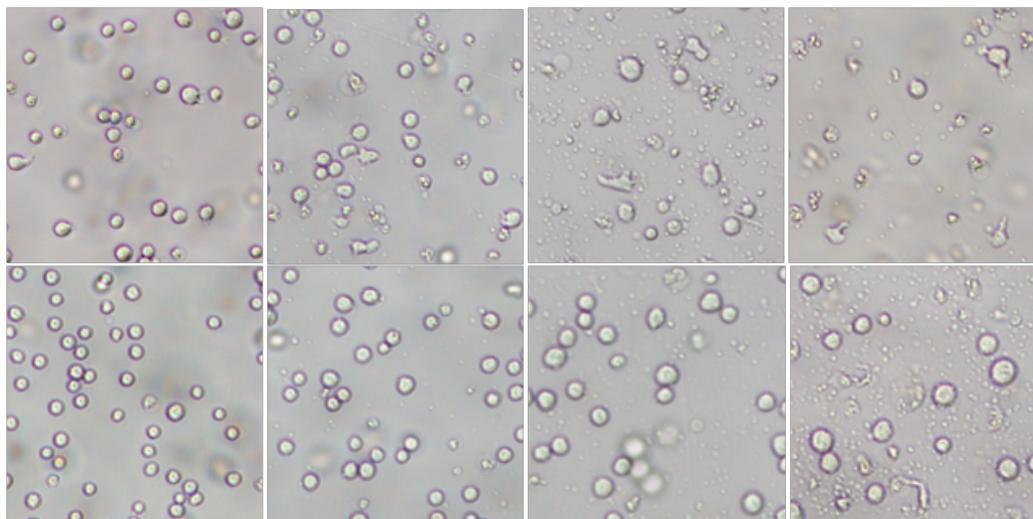
24h

48h

72h

Parent

SLFN11-del



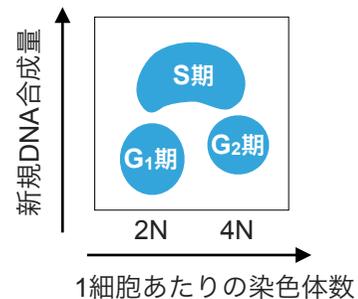
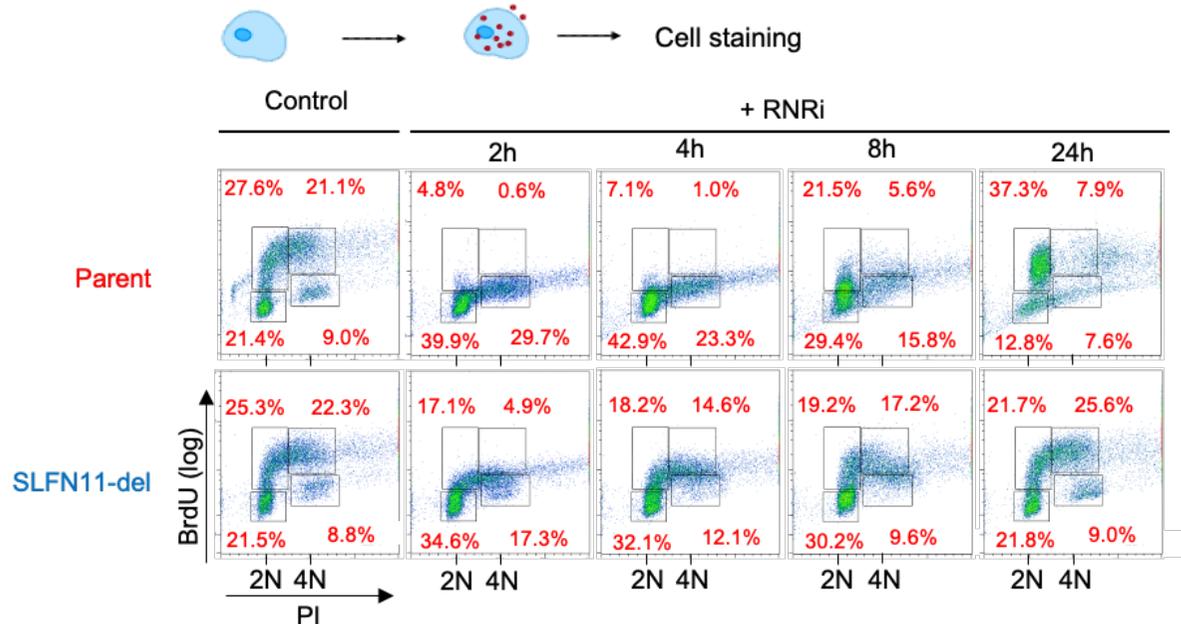
50 μm

▶ SLFN11発現株ではRNR阻害剤投与後に細胞の断片化が見られた

SLFN11はRNR阻害剤投与による長期のDNA複製停止に必須である

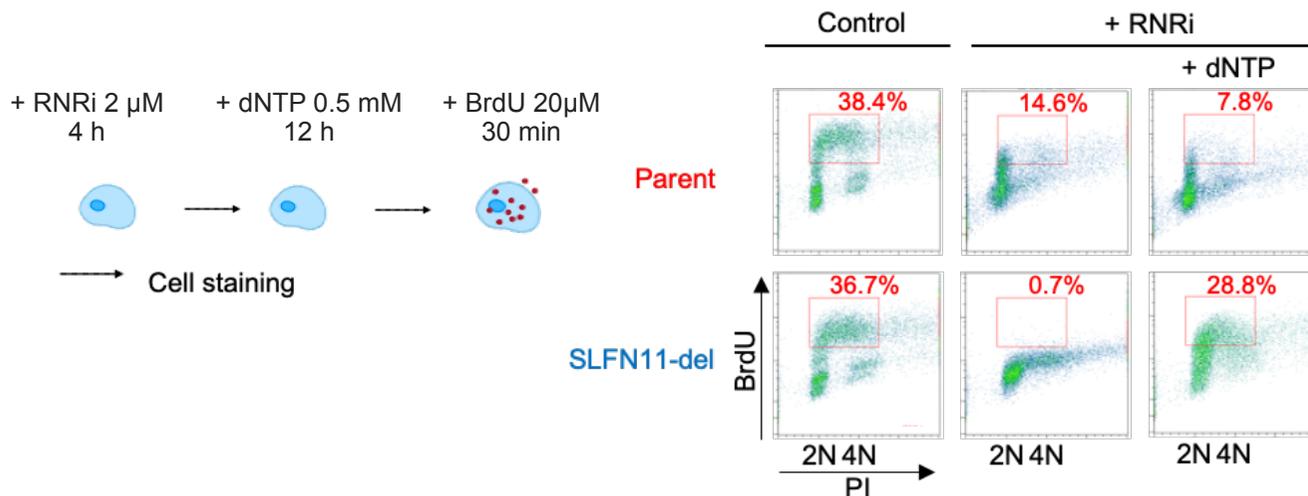
• RNR阻害剤投与24時間後までのSLFN11発現の有無による細胞周期への影響 (CCRF-CEM)

+ RNRi 2 μ M 0-2-4-8-24 h +BrdU 20 μ M 30 min



▶ RNR阻害剤投与後長期間にわたるDNA複製の停止にはSLFN11が必須である

• 薬剤投与後の過剰量のdNTP追加による細胞周期への影響

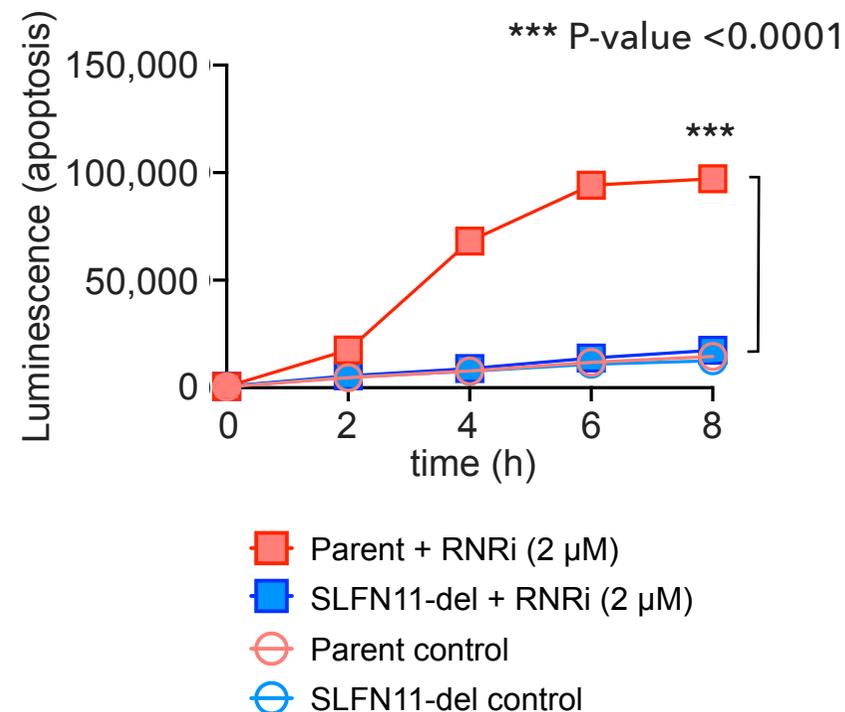
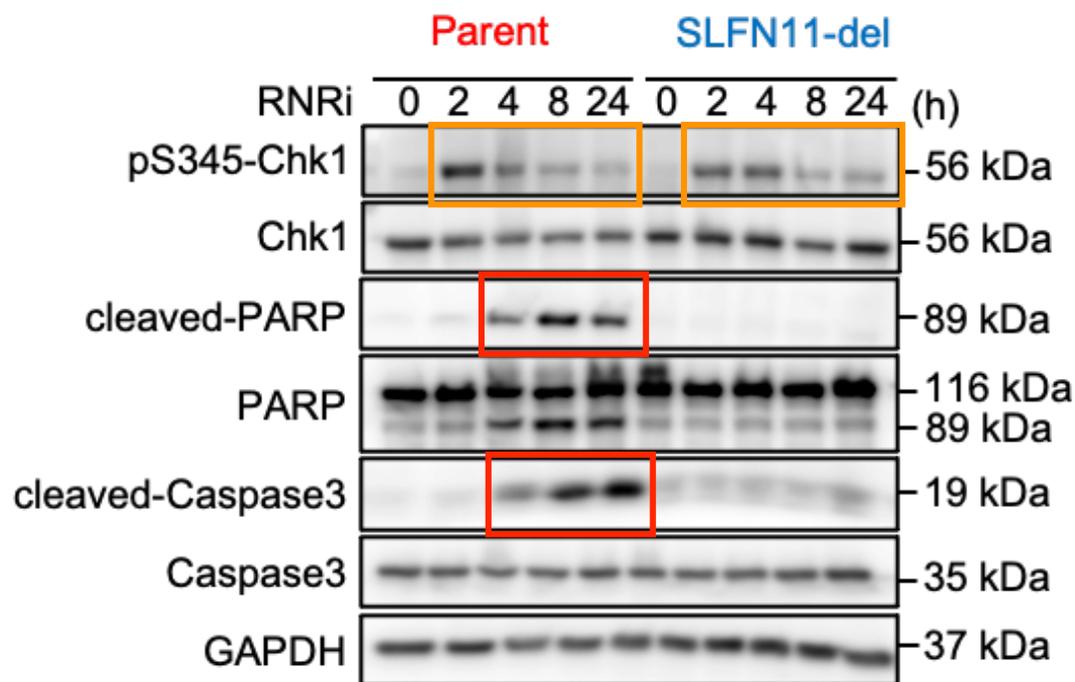


▶ RNR阻害剤投与後の過剰量のdNTP供給によっても、SLFN11発現株ではDNA複製が再開しない

RNR阻害剤投与後のアポトーシスの誘導はSLFN11依存的に引き起こされる

・ RNR阻害剤投与から24時間後までのアポトーシスマーカー、複製ストレス応答遺伝子の検出 (RNRi 2 μ M, CCRF-CEM)

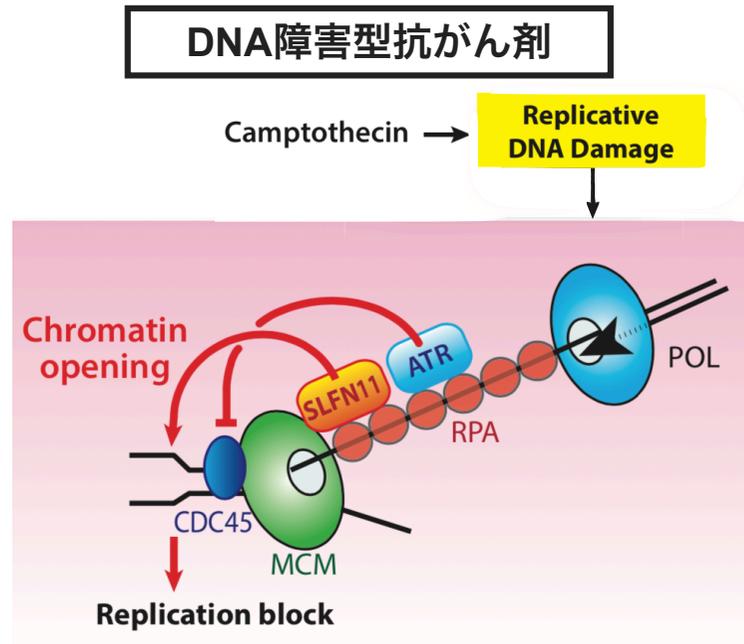
・ RNR阻害剤投与から8時間後までのアポトーシスシグナルの経時変化



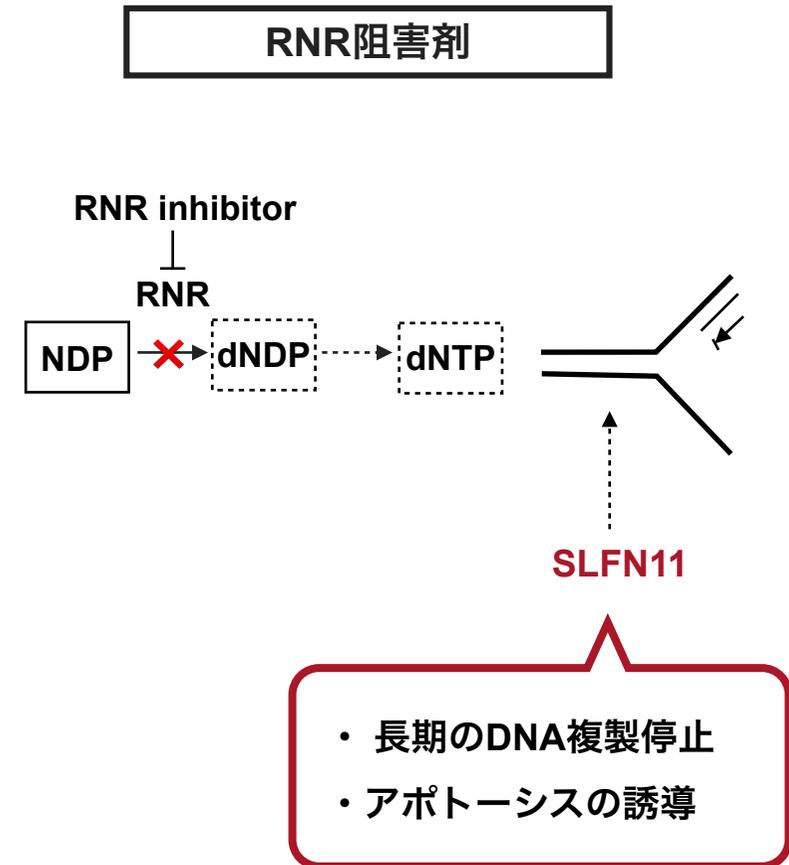
- ▶ S期チェックポイントを介した複製ストレスへの応答はSLFN11の有無にかかわらず引き起こされる
- ▶ SLFN11発現株でのみ、RNR阻害剤投与4時間以降にアポトーシスの誘導が見られた

本研究のまとめと今後の展望

▶ 本研究のまとめ



(Murai et al., Mol Cell, 2018)



▶ 今後の実験予定

- RNR阻害剤投与後のSLFN11のクロマチンへの集積を検討
- RNR阻害剤投与後のdNTP量の変化を検討