

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	村井 純子
研究機関名	慶應義塾大学
所属部署名	先端生命科学研究所
役職名	特任准教授
研究課題名	複製ストレス制御機構が引き起こす生命現象の総合的理解
研究実施期間	2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

研究成果の概要

複製ストレス（複製の異常）が過剰に蓄積すると細胞死を起こす一方で、死に切らなかった場合は変異の蓄積によって、がん化の原因となる。よって、正常細胞においては複製ストレスを軽減させ、がん細胞においては複製ストレスを高めて細胞死を起こさせることで、人の健康に貢献できると考えて、本研究を進めている。複製ストレスの制御因子としては、これまで ATR というリン酸化酵素を頂点とする S 期チェックポイントについて深く研究されてきた。S 期チェックポイントは複製ストレスが蓄積した細胞を、生存させるように働く。我々は、新たな複製ストレス制御因子として SLFN11 というヘリカーゼに注目している。SLFN11 は複製ストレスが蓄積した細胞を、積極的に細胞死に導く。この機能の結果、がん細胞において SLFN11 の発現レベルが高い場合、そのがん細胞は DNA 障害型抗がん剤（複製ストレスを起こす薬剤）に対して感受性となる（効きやすくなる）。

SLFN11 の発現を高めることができれば、抗がん剤抵抗性を打破できる可能性があるため、約四千種類の薬剤ライブラリーを用いて SLFN11 の発現レベルと高める薬剤と探索した。その結果、既知の化合物とはカテゴリーの異なる、化合物を一つ同定した。今後その化合物が SLFN 11 の発現を高めるメカニズムを探求する。SLFN11 は、ストレスのかかった複製フォーク（DNA 複製のための複合体）に結合し複製を停止させる機能があることを、我々は以前報告しているが、詳細なメカニズムは不明である。SLFN 11 が結合するタンパク質を、愛媛大学プロテオサイエンスセンターとの共同研究で、20 万種類のヒト精製タンパク質を用いて網羅的に解析し、複製停止に関与すると考えられる、候補タンパク質をいくつか絞り込んだ。今後、SLFN11 と結合タンパク質がどのように強調して複製停止を起こすのかを探求する。