

2022 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	2022 年 4 月 1 日～2023 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 という遺伝子に注目している。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が、そのメカニズムについては不明な点が多い。しかし、SLFN11 の機能を理解することで、SLFN11 の特性を利用したがん治療が可能になると考えている。

本プロジェクトでは 1) SLFN11 の機能解析、2) SLFN11 の発現制御解析、3) SLFN11 の個体レベルでの機能解析を行なっている。本年度は、1) について、SLFN 11 がなぜ薬剤感受性という独特の機能を持つのかという疑問を解決すべく、SLFN13（SLFN11 と相同性がもっとも高い遺伝子）との比較を行いながら、重要なドメインの同定を行った。また SLFN11 による細胞死の新たな経路を発見しつつある。2) については、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から SLFN11 の発現レベルを高める薬剤を一つ同定し、その化合物が SLFN 11 の発現を高めるメカニズムを探求した。