

2023 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	愛媛大学
所属部署名	プロテオサイエンスセンター
役職名	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	2023 年 4 月 1 日～2024 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。1) について、SLFN11 とよく似た遺伝子配列を持つが、複製ストレス制御機能を持たない SLFN13 と SLFN11 を比較することで、SLFN11 の独自性のメカニズムに迫った。研究成果を、iScience に発表することができた (10.1016/j.isci.2023.108529)。複製ストレスを受けた細胞が、SLFN11 依存的にアポトーシスを起こすこととそのメカニズムについて、論文を投稿中である ([https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=4831222](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4831222))。2) について、SLFN11 の発現を高める薬剤を 4000 種類のスクリーニングから同定し、メカニズムを解析中である。3) について、SLFN11 を過剰に発現するマウスを作成し、その表現系を解析中である。