

令和 6 年 7 月 16 日  
愛 媛 大 学

## 卵巣がん治療薬の効果を高める SLFN11 の機能を解明 ～PARP 阻害薬の効果予測因子として期待～

愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座の大学院生 恩地裕史さん、愛媛大学プロテオサイエンスセンターの村井純子准教授、筑波大学医学医療系産科婦人科学の小林佑介准教授らは、主に卵巣がんの治療薬として使用されている PARP (パープ) 阻害薬の治療効果を高める SLFN11 (Schlafen 11、シュラーフェンイレブン) タンパク質の機能を解明しました。PARP 阻害薬は、日本では 2018 年に卵巣がん治療薬として承認された抗がん薬で、傷ついた DNA を修復するタンパク質である BRCA1 や BRCA2 の機能に異常がある場合に、治療効果が高まることが知られています。本研究では、がん細胞が SLFN11 タンパク質を多く発現する場合に、その治療効果がさらに高まることを明らかにしました。また、SLFN11 が PARP 阻害薬によって生じる DNA の隙間 (ギャップ) を蓄積させることが、治療効果が高まるメカニズムであることを解明しました。今回の発見によって、がん細胞における SLFN11 タンパク質の発現量が、PARP 阻害薬の効果予測因子として利用できると期待されます。

本研究成果は、米国学術誌「Oncogene」に掲載され、オンライン版で公開されました (令和 6 年 7 月 3 日)。

つきましては、是非、取材くださいますようお願いいたします。

掲載誌:Oncogene

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-024-03094-1>

題名:Schlafen 11 further sensitizes BRCA-deficient cells to PARP inhibitors through single-strand DNA gap accumulation behind replication forks

(和訳) BRCA 欠損細胞において、SLFN11 は PARP 阻害薬の効果をさらに高める

著者:Hiroshi Onji, Sota Tate, Tomohisa Sakaue, Kohei Fujiwara, Shiho Nakano, Miho Kawaida, Nobuyuki Onishi, Takashi Matsumoto, Wataru Yamagami, Takashi Sugiyama, Shigeki Higashiyama, Yves Pommier, Yusuke Kobayashi, Junko Murai

責任著者:村井純子(むらい じゅんこ)、小林佑介(こばやし ゆうすけ)

### 本件に関する問い合わせ先

愛媛大学プロテオサイエンスセンター  
細胞増殖・腫瘍制御部門

村井純子

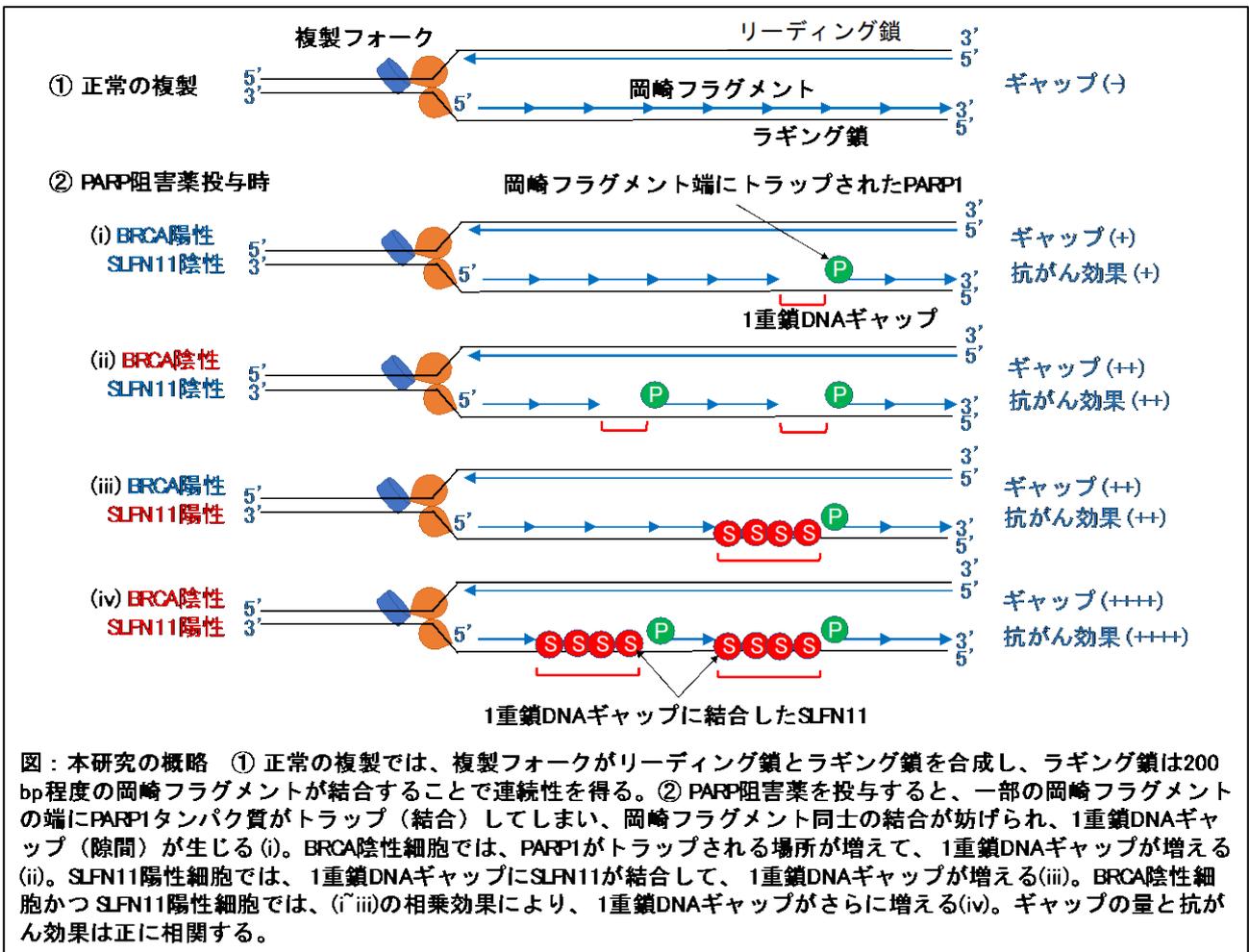
電話:089-960-5254

Mail:[murai.junko.nk@ehime-u.ac.jp](mailto:murai.junko.nk@ehime-u.ac.jp)

※送付資料3枚(本紙を含む)

## 【背景】

PARP 阻害薬は、日本では 2018 年に卵巣がん治療薬として承認された抗がん薬で、その後、乳がん、前立腺がん、膵がんにも適応が拡大されています。PARP 阻害薬は、傷ついた DNA を修復するタンパク質である BRCA1 や BRCA2 (以下 BRCA) の機能に異常がある場合に、治療効果が高まることが知られています。先行する臨床研究の結果から、BRCA1 または BRCA2 の遺伝子変異をもつ卵巣がんにおいて、SLFN11 遺伝子が高発現している場合に、PARP 阻害薬の効果がさらに高まることが示されていましたが、そのメカニズムは不明でした。なお、SLFN11 は白金製剤やトポイソメラーゼ阻害剤といった、化学療法に使用される薬剤の効果を高める遺伝子として、最近注目されています。



## 【研究手法・成果】

正常の複製では、複製フォークの進行とともに、その後方に連続的に続くリーディング鎖と、不連続に続くラギング鎖が形成されます。ラギング鎖は岡崎フラグメントと呼ばれる 200 bp 程度の短い DNA が結合することで連続性を得ます。正常の複製では、複製フォーク後方の、新たに合成された DNA 鎖には隙間 (1重鎖 DNA ギャップ、以下ギャップ) は形成されません (図①)。我々はまず、BRCA と SLFN11 が、PARP 阻害薬投与時のギャップ形成に影響するかどうかを検討するため、BRCA 陽性かつ SLFN11 陰性の卵巣がん細胞株 (図 i) から、BRCA 陰性かつ SLFN11 陰性細胞 (図 ii)、BRCA 陽性かつ SLFN11 陽性細胞 (図 iii)、BRCA 陰性かつ SLFN11 陽性細胞

(図 iv)を用意しました。これらの4細胞における、ギャップ形成をさまざまな分子生物学的手法で解析したところ、BRCA が陰性であることと、SLFN11 が陽性であることは、独立してギャップを増加させることがわかり、さらに BRCA 陰性かつ SLFN11 陽性の条件で、もっともギャップが増えることがわかりました(図)。ギャップの量が増える条件では、PARP 阻害剤による抗がん効果が高まることもわかりました。

さらに、実際の卵巣がん患者さんを、PARP 阻害薬が 2 年以上に奏功している群と6ヶ月以内に再燃した群に分けて、腫瘍組織の SLFN11 の発現量を調べたところ、SLFN11 陽性腫瘍で有意に PARP 阻害薬の効果が持続していることがわかりました。今回の発見によって、PARP 阻害薬の効果が SLFN11 によって高まるメカニズムが解明できました。がん細胞における SLFN11 タンパク質の発現量が、PARP 阻害薬の効果予測因子として利用できると期待されます。

### 【研究費】

本研究は以下の資金の援助を受けて行われました。

戦略的な研究開発の推進 創発的研究支援事業 (JPMJFR2056、代表 村井純子)

日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究(B) (JP19H03505 and JP23H02768、代表 村井純子)

愛媛大学 PROS 学内共同研究費

### 【論文の詳細】

掲載誌:Oncogene

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-024-03094-1>

題名: Schlafen 11 further sensitizes BRCA-deficient cells to PARP inhibitors through single-strand DNA gap accumulation behind replication forks

(和訳) BRCA 欠損細胞において、SLFN11 は PARP 阻害薬の効果をさらに高める

著者: Hiroshi Onji, Sota Tate, Tomohisa Sakaue, Kohei Fujiwara, Shiho Nakano, Miho Kawaida, Nobuyuki Onishi, Takashi Matsumoto, Wataru Yamagami, Takashi Sugiyama, Shigeki Higashiyama, Yves Pommier, Yusuke Kobayashi\*, Junko Murai

\*

\*共責任著者