

HISTOFINE

免疫組織化学染色試薬
ホルマリン固定パラフィン包埋切片用

研究用試薬

組織・細胞中のSLFN11の染色に

抗SLFN11ウサギモノクローナル抗体 (EPR24414-87)

- 動物種：ウサギ
- クローン：EPR24414-87
- 研究用としてのみ使用すること
- コード：418581
- 包装：50テスト (6mL) 希釈済抗体
- 価格：¥ 48,000

価格はメーカー希望小売価格を表示しております。なお、この価格には消費税は含まれておりません。

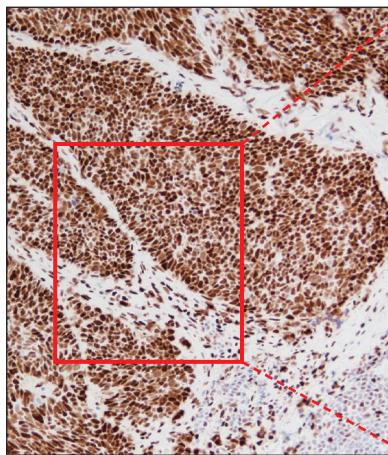
■ 特異性及び抗原分布

ヒトSLFN11(Schlafen 11)タンパク質と特異的に反応する。SLFN11は、ヒト17番染色体(17q12)に位置するSLFN11遺伝子にコードされる核内タンパク質であり、DNA複製ストレスに応答して細胞死を誘導する^{(1)~(3)}。DNA障害型抗がん剤(白金製剤、トポイソメラーゼ阻害剤など)は、複製フォークの進行を妨げるなどのDNA複製ストレスを引き起こすことが知られており、SLFN11はこれらの薬剤に対する感受性を高める因子として報告されている^{(2)~(4)}。正常では、肺上皮細胞や気管支上皮細胞で発現がみられることがあるが、大腸、前立腺の上皮細胞ではほとんど発現がみられない⁽⁴⁾⁽⁵⁾。腫瘍では、胃がん、卵巣がん、肺がんなどで発現がみられることがある一方、大腸がん、前立腺がんなどではSLFN11を発現する症例の割合は限られることが報告されている⁽⁴⁾⁽⁵⁾。また、SLFN11は炎症性細胞や腫瘍間質細胞にも発現がみられることから、腫瘍組織を用いたRNA解析では腫瘍細胞以外の細胞成分の影響によりSLFN11発現が過大評価される可能性があり、正確な評価には免疫組織化学染色が有用であると報告されている⁽⁴⁾⁽⁵⁾。SLFN11はDNA障害型抗がん剤に対する効果予測のバイオマーカーとなる可能性が示唆されており、特に胃がん、卵巣がん、小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌においては、SLFN11の高発現とDNA障害型抗がん剤の薬剤感受性との高い相関が示されている^{(6)~(10)}。

前処理(抗原賦活化)として「抗原賦活化液pH9」(コード:415201またはコード:415211)を用いた温浴処理が必要です。 → pH9 温浴処理(+)

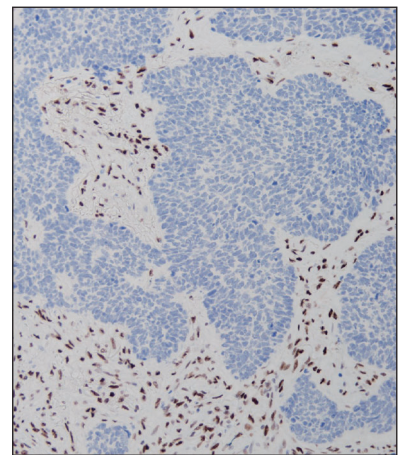
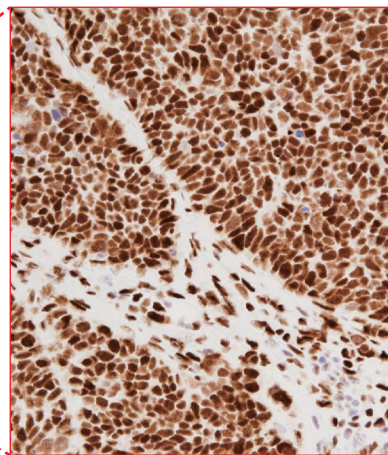
■ 染色データ

■ 抗SLFN11ウサギモノクローナル抗体(EPR24414-87)



■ 小細胞肺癌 [SLFN11陽性例]: 腫瘍細胞の核に陽性反応がみられる。また、炎症性細胞や間質細胞の核に陽性反応がみられる。pH9 温浴処理(+)

※炎症性細胞や間質細胞は内在性陽性コントロールとして使用されています⁽⁹⁾。



■ 小細胞肺癌 [SLFN11陰性例]: 腫瘍細胞の核に反応がみられない。一方、炎症性細胞や間質細胞の核には陽性反応がみられる。pH9 温浴処理(+)

使用方法、染色手順につきましては、第一抗体の使用説明書をご参照ください。使用説明書は弊社Webサイトよりご覧いただけます。

SLFN11発現評価がもたらす 化学療法効果予測の新たな可能性



愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター
大学院医学系研究科生化学・分子遺伝学
教授 村井 純子 先生

1. はじめに：がん化学療法における効果予測 バイオマーカー不在という課題

がん化学療法は、1940年代のアルキル化剤の発見に始まり、その後、白金製剤、トポイソメラーゼ阻害剤、タキサン系薬剤へと発展してきました。これらはいわゆる「殺細胞性抗がん剤」として一括りにされることが多いものの、実際には標的分子や作用点により、DNA障害型抗がん剤、微小管阻害剤などいくつかのカテゴリーに分類されます。これらの「古典的」化学療法薬は、がん細胞が盛んに分裂するという生物学的特性を利用し、S期やM期を狙って細胞増殖を阻害することで細胞死を誘導します。

しかし、臨床の経験から明らかとなり、化学療法に対しては「著効する腫瘍」と「ほとんど反応しない腫瘍」が存在します。これまで薬剤感受性に関わるさまざまな因子が報告されてきたものの、治療前に薬剤効果を予測できるバイオマーカーは依然として、臨床現場において確立されていません。そのため、化学療法では複数薬剤を併用する多剤併用療法が一般的であり、個々の腫瘍の性質に応じて治療を最適化することが難しい状況が続いています。

こうした「バイオマーカー不在」の課題に対し、近年、新たな解決策として注目されているのが、核内タンパク質であるSLFN11(Schlafen 11)です。SLFN11は2012年、NCI-60およびCCLEといった大規模がん細胞株データセットの網羅的解析により、DNA障害型抗がん剤や複製阻害剤に対する薬剤感受性と発現量が最も強く相関する分子として報告されました(図1)^{1,2}。その後の基礎・臨床研究の蓄積により、SLFN11は臓器横断的にDNA障害型抗がん剤や複製阻害剤の効果を高める分子であることが明らかになってお

り、化学療法におけるプレジジョンメディシンの実現を大きく後押しする可能性が見えてきています。

非臨床研究では、SLFN11が感受性を高めることが示されている薬剤として、以下が挙げられています³。

- 白金製剤
(シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン)
- トポイソメラーゼ I 阻害剤
(イリノテカン[SN-38]、トポテカン)
- トポイソメラーゼ II 阻害剤
(エトポシド)
- PARP阻害剤
(オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ)
- 核酸合成・複製阻害薬
(シタラビン[Ara-C]、ヒドロキシウレア、TAS1553)
- 抗代謝薬
(ゲムシタビン)
- Neddylation阻害剤
(MLN4924)

これらは標的分子こそ異なるものの、いずれも「細胞内で複製フォークの進行を妨げる」、「S期チェックポイントを活性化させる」、「複製制御を破綻させる」、といった複製異常を起こします(複製ストレス)。SLFN11は、この複製ストレスで、複製フォークに生じる一重鎖DNA(ssDNA)ギャップに結合して、複数の酵素活性を介して薬剤感受性を増強すると考えられています(図2)。

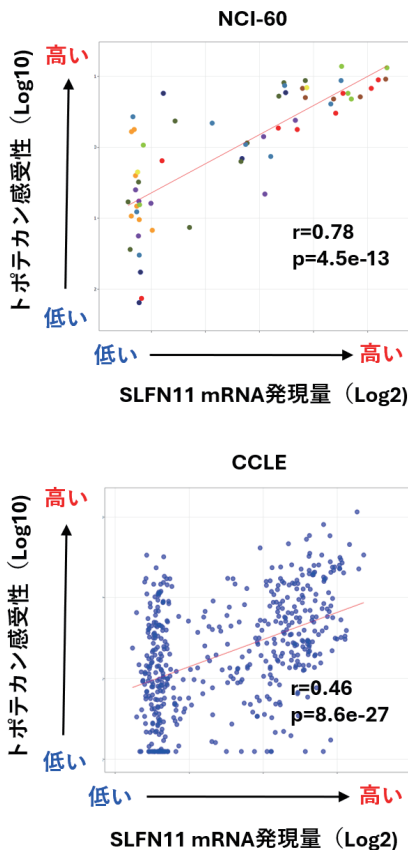


図1：大規模がんデータベースNCI-60とCCLE(cancer cell line encyclopedia)における、トポイソメラーゼI阻害剤のトポテカン感受性とSLFN11発現量との有意な相関。各ドットは各細胞株のデータを示す。

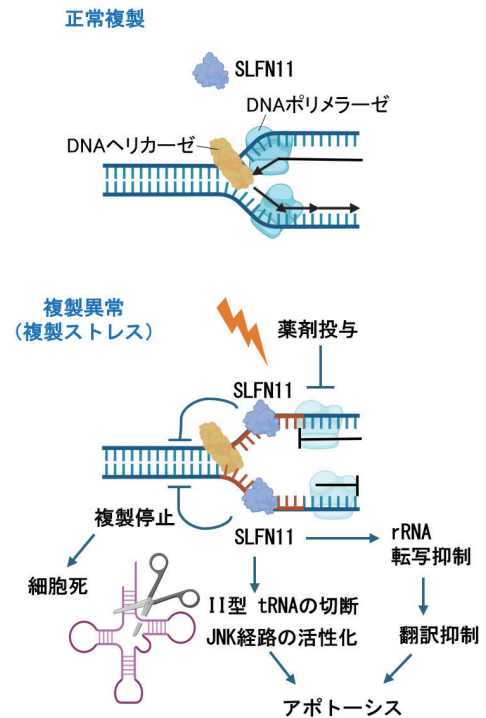


図2：(上) 正常の複製では、DNAヘリカーゼがDNAを開裂させた直後にDNAポリメラーゼによる複製が起こるので、一重鎖DNAギャップはほとんど生じない。SLFN11は二重鎖DNAには結合しない。

(下) 薬剤投与によって、一過性にDNAポリメラーゼ活性が抑制される状況(S期チェックポイントなど)において、DNAヘリカーゼとの間で一重鎖DNAギャップ(オレンジ部位)が生じる。SLFN11は一重鎖DNAギャップに結合し、複製を停止させるなど、複数の経路で細胞死(アポトーシス)を誘導する。

2. SLFN11とは何か：複製ストレス下で働く新規分子

SLFN11は、哺乳類で拡大してきたSchlafenファミリーに属する遺伝子の一つで、ヒトでは *SLFN5*、*SLFN11*、*SLFN12*、*SLFN12L*、*SLFN13*、*SLFN14* の6種類が存在します。これら遺伝子から翻訳されるSLFNファミリータンパク質はいずれもN末端にRNA切断ドメインをもちますが、その中で薬剤感受性を高める機能があるのはSLFN11のみです。

SLFN11が薬剤感受性を規定し得る理由の一つとして、C末端にssDNA結合部位を有する点が挙げられます^{4,5}。SLFN11は複製ストレス下で複製フォークに生じるssDNAに結合し、複製を強力に停止させることが知られています(図2)⁶。さらに、ssDNAへの結合を契機として、SLFN11はセリンやロイシンを運搬するII型tRNAを切断する活性を示し、加えて核小体のrRNA合成を抑制することで翻訳停止を誘導し、細胞死へと至らせる経路も報告されています(図2)^{7,8}。これらの複数の作用が組み合わさることで、SLFN11は複製ストレスを起こす抗がん剤に対する感受性を高めると考えられています。

SLFN11の機能解析は現在も進行中であり、全容解明にはさらなる研究が必要ですが、少なくとも、これまで知られていたDNA修復因子(BRCA1/2、FANCなど)とは異なる軸で薬剤感受性を高めているようです。また、SLFN11の発現低下は遺伝子変異による不活化ではなく、多くの場合、プロモーター領域のエピジェネティック制御を介した発現抑制によるものです。このため、ゲノムシークエンス解析ではSLFN11の状態を評価できず、むしろIHCによる発現評価が本質的な情報を与えることとなります。

エピジェネティックに発現が抑制されたSLFN11は、ヒストン脱アセチル化阻害剤といったエピジェネティック制御薬によって再活性化が可能である点も注目すべき特徴です⁹。これは、化学療法における耐性克服戦略としての応用可能性を示すものであり、SLFN11を化学療法のバイオマーカー候補として研究するにおいて、さらに魅力的な点です。

3. SLFN11発現のがん種横断的解析と病理学的意義

SLFN11の発現量はがん種によって大きく異なります。広島大学が中心となり実施した約700例の大規模解析では、多くの臓器でSLFN11陽性腫瘍と陰性腫瘍が混在していることが明らかになりました¹⁰。胃がん、膀胱がん、卵巣がん、乳がんでは陽性率がおおよそ50%前後であり、これらのがん種ではバイオマーカーとして利用しやすいと考えられます。一方、大腸がん、前立腺がん、膵がんではSLFN11陽性腫瘍の割合が0~10%未満と低く、これらのがん種ではバイオマーカーとしての適用は限定的であることが示唆されました。最近では、アメリカ国立衛生研究所(NIH)から約7000例規模のIHC解析が報告されており、SLFN11の臓器横断的な発現傾向を把握する上で有用なリソースとなっています¹¹。

SLFN11の発現をIHCで評価する際には、血管内皮細胞が常に陽性であること、そして腫瘍浸潤リンパ球がしばしば陽性となることが内部陽性対照として有用です。なお、公開データベースなどに掲載されているSLFN11染色画像の中には、核に局在した染色が得られていないものも含まれており、そのような例ではSLFN11抗体の特異性や最適化条件に疑問があることをご注意ください。また、RNA-seqによるSLFN11発現評価にも注意が必要です。SLFN11は腫瘍浸潤リンパ球でしばしば高発現するため、腫瘍組織全体のRNA解析ではリンパ球由来のシグナルによって腫瘍細胞の発現量が過大評価される可能性があります¹⁰。IHCによってSLFN11の発現割合の分布を解析すると、多くのがん種では陽性腫瘍細胞率ゼロにピークが来ます。したがって、腫瘍細胞に限定したSLFN11の発現を評価するには、IHCが最も信頼できる方法であると考えられます。

4. SLFN11と臨床予後：化学療法剤の効果予測バイオマーカーとして

複数のがん種において、SLFN11の臨床的意義が示されています。胃がんでは、SLFN11陰性群に比べてSLFN11陽性群の生存期間が有意に良好であり、その差は特に白金製剤を含む化学療法を受けた症例で顕著でした¹²。卵巣がんにおいてもSLFN11陽性群は治療反応性が高く、なかでもBRCA変異を有する患者群ではその効果がより強く認められています¹³。さらに、小細胞肺がん、乳がん、頭頸部がん、膠芽腫など、国内外の多くの

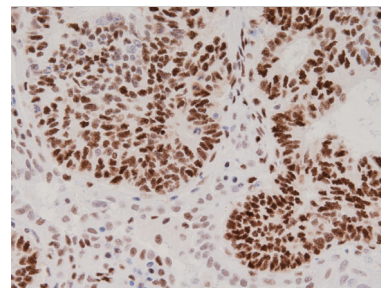
前臨床研究および臨床研究でもSLFN11の有用性が報告されており、SLFN11は特定の臓器に依存しない臓器横断的な効果予測バイオマーカーとして有力です。また、ClinicalTrials.govでは、SLFN11を層別化因子に組み込んだ臨床試験が複数確認できます。

しかしながら、現時点ではSLFN11はまだ感受性予測バイオマーカー「候補」であることを強調する必要があります。バイオマーカーとしての確立には、今後、より多くの研究をもとに独立したデータが蓄積され、がん種ごとにどの程度治療予測能を持つのか、発現のON/OFFをどのように定義すべきか、といった点を検討することが不可欠です。これらが整備され、さらに前向き臨床試験によるエビデンスが得られることで、はじめてSLFN11を用いたprecision chemotherapyが現実味を帯びてくると考えられます。

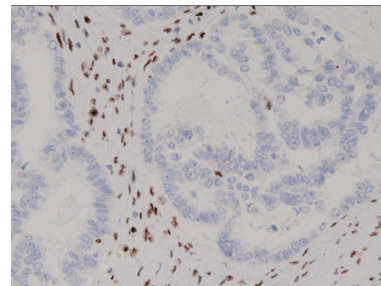
この度、ニチレイバイオサイエンス社が研究用試薬として抗SLFN11ウサギモノクローナル抗体(EPR24414-87)の取扱いを開始することですが、これを機に研究がさらに加速し、SLFN11のがん化学療法における新たなバイオマーカーとして広く臨床に活用可能かどうか、より明確になることを期待しています。



染色写真



■卵巣癌 - SLFN11陽性



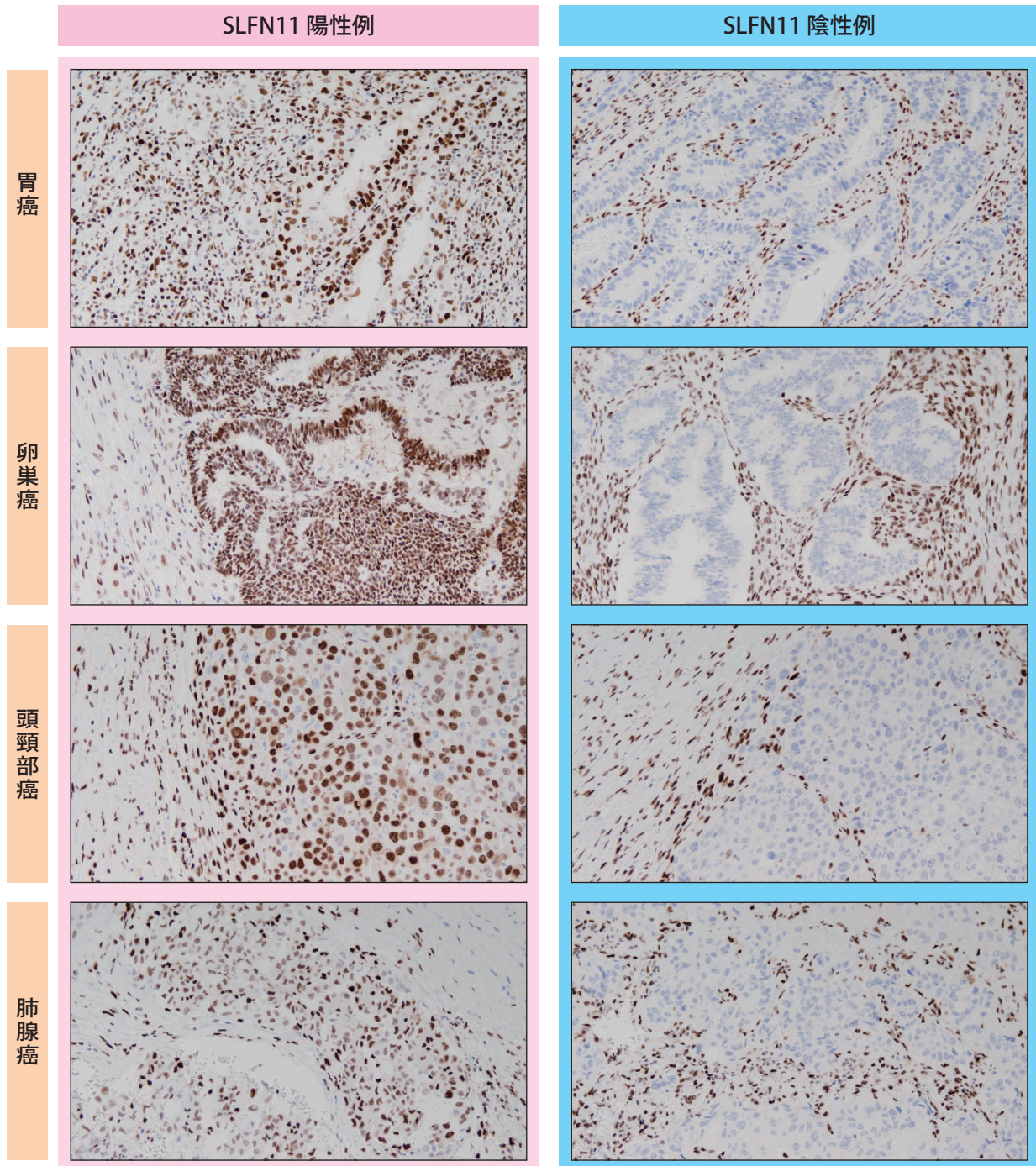
■卵巣癌 - SLFN11陰性

参考文献

- Zoppoli G, Regairaz M, Leo E, et al. Putative DNA/RNA helicase Schlafen-11 (SLFN11) sensitizes cancer cells to DNA-damaging agents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109: 15030-15035.
- Barretina J, Caponigro G, Stransky N, et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature*. 2012; 483: 603-607.
- Jo U, Pommier Y. Structural, molecular, and functional insights into Schlafen proteins. *Exp Mol Med*. 2022; 54: 730-738.
- Metzner FJ, Wenzl SJ, Kugler M, Krebs S, Hopfner KP, Lammens K. Mechanistic understanding of human SLFN11. *Nat Commun*. 2022; 13: 5464.
- Fujiwara K, Maekawa M, Iimori Y, et al. The crucial role of single-stranded DNA binding in enhancing sensitivity to DNA-damaging agents for Schlafen 11 and Schlafen 13. *iScience*. 2023; 26: 108529.
- Murai J, Tang SW, Leo E, et al. SLFN11 Blocks Stressed Replication Forks Independently of ATR. *Mol Cell*. 2018; 69: 371-384 e376.
- Boon NJ, Oliveira RA, Korner PR, et al. DNA damage induces p53-independent apoptosis through ribosome stalling. *Science*. 2024; 384: 785-792.
- Ogawa A, Izumikawa K, Tate S, et al. SLFN11-mediated ribosome biogenesis impairment induces TP53-independent apoptosis. *Mol Cell*. 2025; 85: 894-912 e810.
- Tang SW, Thomas A, Murai J, et al. Overcoming resistance to DNA-targeted agents by epigenetic activation of schlafen 11 (SLFN11) expression with class I histone deacetylase inhibitors. *Clinical Cancer Research*. 2018; 24: 1944-1953.
- Takahashi T, Sakamoto N, Murai J, et al. Immunohistochemical analysis of SLFN11 expression uncovers potential non-responders to DNA-damaging agents overlooked by tissue RNA-seq. *Virchows Arch*. 2021; 478: 569-579.
- Kaczorowski M, Ylaya K, Chlopek M, et al. Immunohistochemical Evaluation of Schlafen 11 (SLFN11) Expression in the Search of Biomarker-Informed Treatment Targets: A Study of 127 Entities Represented by 6658 Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2024.
- Takahashi T, Taniyama D, Sakamoto N, et al. Schlafen 11 predicts response to platinum-based chemotherapy in gastric cancers. *Br J Cancer*. 2021; 125: 65-77.
- Akashi H, Yachida N, Ueda H, et al. SLFN11 is a BRCA independent biomarker for the response to platinum-based chemotherapy in high-grade serous ovarian cancer and clear cell ovarian carcinoma. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2024; 23: 106-116.

■ さまざまな腫瘍におけるSLFN11の免疫組織化学染色

■ 抗SLFN11ウサギモノクローナル抗体(EPR24414-87)



- [SLFN11陽性例]: 腫瘍細胞の核に陽性反応がみられる。また、炎症性細胞や間質細胞の核にも陽性反応がみられる。 pH9 温浴処理(+)
 - [SLFN11陰性例]: 腫瘍細胞の核に反応がみられない。一方、炎症性細胞や間質細胞の核には陽性反応がみられる。 pH9 温浴処理(+)
- ※炎症性細胞や間質細胞は内在性陽性コントロールとして使用されています(9)。

■ 参考文献

- (1) Jo U, et al. Structural, molecular, and functional insights into Schlafen proteins. *Exp Mol Med.* 2022 Jun;54(6):730-738.
- (2) Murai J, et al. Schlafen 11 (SLFN11), a restriction factor for replicative stress induced by DNA-targeting anti-cancer therapies. *Pharmacol Ther.* 2019 Sep;201:94-102.
- (3) Zoppoli G, et al. Putative DNA/RNA helicase Schlafen-11 (SLFN11) sensitizes cancer cells to DNA-damaging agents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Sep 11;109(37):15030-5.
- (4) Takashima T, et al. Immunohistochemical analysis of SLFN11 expression uncovers potential non-responders to DNA-damaging agents overlooked by tissue RNA-seq. *Virchows Arch.* 2021 Mar;478(3):569-579.
- (5) Kaczorowski M, Ylaya K, Chlopek M, Taniyama D, Pommier Y, Lasota J, Miettinen M. Immunohistochemical Evaluation of Schlafen 11 (SLFN11) Expression in Cancer in the Search of Biomarker-Informed Treatment Targets: A Study of 127 Entities Represented by 6658 Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2024 Dec 1;48(12):1512-1521.
- (6) Zhou K, et al. SLFN11: a pan-cancer biomarker for DNA-targeted drugs sensitivity and therapeutic strategy guidance. *Front Oncol.* 2025 Jul 22;15:1582738.
- (7) Takashima T, et al. Schlafen 11 predicts response to platinum-based chemotherapy in gastric cancers. *Br J Cancer.* 2021 Jul;125(1):65-77.
- (8) Onji H, et al. Schlafen 11 further sensitizes BRCA-deficient cells to PARP inhibitors through single-strand DNA gap accumulation behind replication forks. *Oncogene.* 2024 Aug;43(32):2475-2489.
- (9) Willis SE, et al. Retrospective analysis of Schlafen11 (SLFN11) to predict the outcomes to therapies affecting the DNA damage response. *Br J Cancer.* 2021 Dec;125(12):1666-1676.
- (10) Hamada S, et al. Schlafen family member 11 indicates favorable prognosis of patients with head and neck cancer following platinum-based chemoradiotherapy. *Front Oncol.* 2023 Jan 19;12:978875.