

【要約】

Non-catalytic role of SETD1A promotes gastric cancer cell proliferation through the E2F4–TAF6 axis in the cell cycle

(SETD1A の非触媒的役割は、細胞周期における E2F4–TAF6 軸を介して胃癌細胞の増殖を促進する)

Chiba University
Graduate School of Medical
and Pharmaceutical Science,
Frontier Medicine and Pharmacy
(Chief Prof: Prof. Atsushi Kaneda)
Meng Ning

SETD1A (SET domain-containing 1A) は、哺乳類における KMT2 (Lysine Methyltransferase 2) ファミリーの一員であり、ヒストン H3 のリジン 4 (H3K4) をメチル化するヒストンメチルトランスフェラーゼとして知られている。SETD1A は転写の活性化に関与する因子であり、細胞増殖、分化、発生において重要な役割を担っている。近年、SETD1A の異常な発現がさまざまな癌種で報告されており、とりわけ胃癌においては、その高発現が患者の予後不良と強く相関することが明らかにされている。しかし、SETD1A のどの機能が胃癌細胞の増殖に寄与しているのかについては、詳細な分子機構は不明であった。

本研究では、SETD1A の触媒性ドメインおよび非触媒性ドメインの機能を解析し、それらが胃癌細胞の増殖にどのように関与しているかを解明することを目的とした。まず、3つの異なる胃癌分子サブタイプを呈する胃癌細胞株に対して SETD1A をノックアウトしたところ、E2F 標的遺伝子の発現低下が認められた。E2F シグナルは細胞周期の G1/S 移行において重要な役割を果たす転写因子群を含み、この結果は SETD1A が E2F シグナルを介して胃癌細胞の増殖を促進する可能性を示唆するものであった。

さらに、プール型 CRISPR スクリーニングおよび cDNA 導入によるレスキュー実験を行い、SETD1A の触媒性ドメインよりもむしろ非触

媒性ドメインである FLOS ドメインが、胃癌細胞の増殖において重要な機能を担っていることを同定した。特に、FLOS ドメインの下流で TAF6 (TATA-box binding protein associated factor 6) が重要な役割をもつことを明らかにした。TAF6 は転写共役因子であり、転写開始複合体の構成要素の一つであることが知られているが、本研究では、TAF6 が胃癌細胞の増殖に重要であり、SETD1A と TAF6 が共に G1/S 細胞周期進行に必要であることを実験的に証明した。

次に、胃癌の臨床検体を用いて解析を行った結果、E2F4 の mRNA 発現が SETD1A および TAF6 の両者と高い相関を示すことが明らかになった。さらに、E2F4 が TAF6 の発現をサポートする一方で、SETD1A の発現には関与しないことを確認した。これにより、E2F4 が SETD1A の共調節因子として作用し、TAF6 の発現調節に関与していることが示唆された。すなわち、SETD1A の FLOS ドメインを介したシグナル経路が E2F4 および TAF6 を通じて G1/S 細胞周期進行を制御し、胃癌細胞の増殖を促進している可能性が強く示唆された。

以上より、本研究は、SETD1A の非触媒性 FLOS ドメインが胃癌細胞の増殖において極めて重要な役割を果たしていることを明らかにした点で、従来の研究に新たな視点を提供するものである。従来、SETD1A は主にヒストンメチルトランスフェラーゼとしての触媒活性を通じて遺伝子発現を制御すると考えられていたが、本研究では、

それに加えて、非触媒性ドメインが独立した機能を持ち、TAF6 や E2F4 との相互作用を介して細胞周期進行を制御することが示された。この発見は、胃癌の発生や進展における SETD1A の役割を再評価するものであり、新たな治療標的としての可能性を示唆している。

本論文は、SETD1A の非触媒性 FLOS ドメインおよびその下流の分子機構を詳細に解明し、胃癌における細胞周期進行に関する新たな知見を提供する重要な研究成果である。今後、SETD1A の FLOS ドメインを標的とした新規治療戦略の開発が期待されるとともに、さらに詳細なメカニズムの解明が進められることが望まれる。