



白血病悪化のカギを握る酵素を発見 ～がん遺伝子「MYC」を支える仕組みに迫る～

千葉大学医学部附属病院の和泉真太郎医師、同大学院医学研究院の金田篤志教授、星居孝之准教授らの研究チームは、急性骨髄性白血病の悪化に関わる**がん原遺伝子 MYC** の新しい発現制御因子を発見しました。DNA に巻きついているヒストタンパク質を化学修飾（メチル化）する酵素である SETD1B は、これまでもがん細胞において重要な役割を持つと考えられていましたが、その分子機序の詳細は明らかではありませんでした。今回の研究により、SETD1B は遺伝子全体に渡って観察される広範囲なヒストンの K4 メチル化を調節していること、そしてこの働きががん原遺伝子である MYC の発現維持や白血病細胞の増殖に必須となることが明らかとなりました。この成果は、特徴的なヒストンの修飾が白血病の悪性度を示す新たなバイオマーカーとなる可能性とともに、SETD1B が今後の新たな治療標的になり得ることを示唆しています。

本研究成果は、科学誌 Leukemia にて 2025 年 5 月 8 日（日本時間）にオンライン公開されました。

■研究の背景

急性骨髄性白血病は血液がんの一種であり、骨髄にある造血組織で未熟な細胞が白血球に分化する途中で、主に遺伝子の異常がきっかけとなってがん化します。がん化した白血病細胞は急速に増加して正常造血の障害、多臓器障害などが進行します。特に FLT3 という遺伝子に変異を持つ白血病は、再発が多く難治性であるため、その分子メカニズムの解明や治療標的の同定が求められています。

白血病の悪化にはヒストン H3 の K4 メチル化^{注1)}が必要とされています。研究チームは 2018 年にメチル化酵素の一つである SETD1A が白血病細胞の生存に必要であることを明らかとしましたが、メチル化酵素活性に依存しない分子機序でした^{参考資料 1)}。哺乳類には複数のメチル化酵素が存在するため、どのメチル化酵素が、どのような分子メカニズムで白血病の進行に関わっているのかは解明されていませんでした。

■研究の成果

研究チームは、FLT3 が変異した白血病細胞株におけるヒストン H3K4 メチル化酵素群に注目して、網羅的なゲノム編集（CRISPR タイリング法）^{注2)}を行いました。その結果、SETD1B が白血病細胞の生存に必要であることを同定しました。

さらに SETD1B のメチル化酵素活性のみを喪失させた細胞株を用いた実験では、SETD1B が転写の開始点ではなく遺伝子本体の領域でヒストン H3K4 メチル化を担っているという特徴的な所見を発見しました。この特徴はがん原遺伝子の MYC とその関連遺伝子において顕著であり、遺伝子発現解析、タンパク質発現解析でも MYC の発現低下が確認されました。

また、遺伝子本体部のヒストン H3K4 メチル化がどのようにして遺伝子の発現に関与しているのかを明らかにするためにより詳細な解析を行った結果、SETD1B のメチル化酵素活性が失われると、RNA 合成酵素（RNA Pol II）が RNA 鎖を伸長する反応（伸長反応）が低下することがわかりました（図1）。MYC 自身も伸長反応に重要とされていましたが、SETD1B 変異細胞に MYC タンパク質を強制的に発現させてみたところ、白血病細胞の増殖は回復しましたが、減弱した伸長反応に回復は認められませんでした。このことから遺伝子本体部のヒストン H3K4 メ

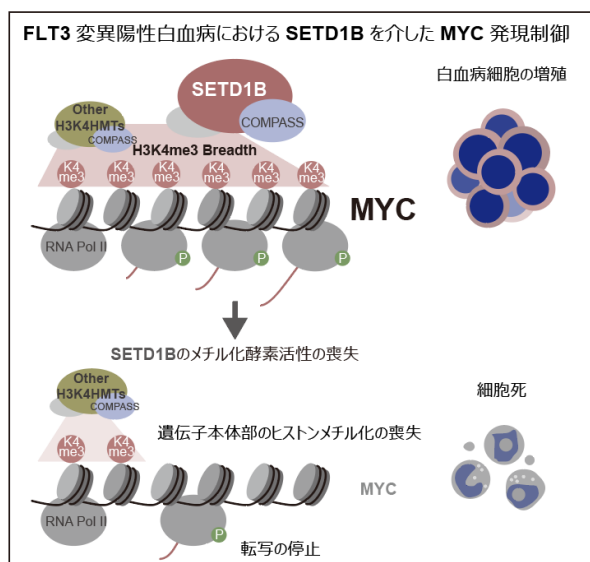


図1. これまでに明らかとなった SETD1B による遺伝子本体部のヒストンメチル化を介した転写制御モデル(上)と SETD1B のメチル化酵素活性喪失による白血病細胞死の分子機序モデル(下)

図1. これまでに明らかとなった SETD1B による遺伝子本体部のヒストンメチル化を介した転写制御モデル(上)と SETD1B のメチル化酵素活性喪失による白血病細胞死の分子機序モデル(下)

チル化そのものが、転写において重要な役割を果たしていることが示されました。また、SETD1B とは対照的に、ヒストン脱メチル化酵素である KDM5C を破壊すると、ヒストンメチル化は増加し、白血病は悪性化することが示されました。つまり、SETD1B と KDM5C によるヒストン H3K4 メチル化の調節が白血病の悪性化に関わることが明らかとなったのです。

以上より FLT3 変異を含む急性骨髄性白血病において、SETD1B は遺伝子本体部のヒストンメチル化を介して、がん原遺伝子 MYC の発現維持や白血病細胞の増殖に必須となることが明らかとなりました。

■今後の展望

現在 SETD1B を特異的に阻害する薬剤は存在しません。白血病における SETD1B の機能解析をさらに進めることで、MYC 依存性の白血病に対する有効な創薬につながることを期待されます。

■用語解説

注 1) ヒストン H3K4 メチル化 : DNA が巻き付くヒストンタンパク質 H3 の一部に対するメチル化修飾で、遺伝子発現開始のスイッチを入れやすくする目印の働きを持つとされる。

注 2) CRISPR タイリング法 : 遺伝子編集の技術「CRISPR/Cas9」を使い、特定の遺伝子に対してガイド RNA を敷き詰める（タイリング）ことで、その遺伝子から産出されるタンパク質上の重要な機能を持つ場所を網羅的に検査・同定する手法。

■研究プロジェクトについて

本研究は千葉大学・大阪公立大学・藤田医科大学・熊本大学の共同研究によって実施され、日本学術振興会科研費（JP19H03690, JP19K22399, JP22H03099, JP22H04684）、日本医療研究開発機構（AMED）（23ama221118h0002）、小林がん学術振興会、武田科学振興財団、千葉大学国際高等研究基幹の支援を受けました

■論文情報

論文タイトル : Regulation of H3K4me3 breadth and MYC expression by the SETD1B catalytic domain in MLL-rearranged leukemia

著者 : Shintaro Izumi, Ko Ohtani, Makoto Matsumoto, Seito Shibata, Bahityar Rahmutulla, Masaki Fukuyo, Mitsutaka Nishimoto, Hideo Miyagawa, Emiko Sakaida, Koutaro Yokote, Issay Kitabayashi, Kimi Araki, Atsushi Kaneda, Takayuki Hoshii* *責任著者

雑誌名 : Leukemia

DOI : 10.1038/s41375-025-02638-y

■参考資料 1

論文タイトル : A Non-catalytic function of SETD1A regulates Cyclin K and the DNA damage response

雑誌名 : Cell

DOI : 10.1016/j.cell.2018.01.032

本件に関するお問い合わせ

<研究に関するお問い合わせ>

千葉大学大学院医学研究院 准教授 星居 孝之

TEL : 043-226-2039 E-mail : hoshiit@chiba-u.jp

<広報・報道に関するお問い合わせ>

千葉大学 広報室

TEL : 043-290-2018 E-mail : koho-press@chiba-u.jp