

<特集「小児・AYA 世代肉腫治療研究の最前線」>

## 横紋筋肉腫の病態解明と新規治療への応用

菊地 顕<sup>\*1,2</sup>, 細井 創<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学

<sup>2</sup>宇治武田病院小児科

### New Frontiers for Molecular Pathology of Rhabdomyosarcoma

Ken Kikuchi<sup>1,2</sup> and Hajime Hosoi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of pediatrics,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Uji Takeda Hospital

### 抄 録

横紋筋肉腫は小児で最も頻度の高い軟部悪性腫瘍である。その2大組織型のうち、胞巣型の治療成績は、近年の集学的治療の進歩にもかかわらず、ここ40年以上改善のないままである。また、近年予後改善が見られた胎児型であっても、初診時、転移を認める例はまだまだ予後不良である。横紋筋肉腫の新たな合理的治療薬・治療法の開発のためには、さらなる発生病態の解明が必要である。本稿では本腫瘍の分子病態について我々の研究室での結果を中心に最新の知見を概説する。

キーワード：胞巣型横紋筋肉腫、胎児型横紋筋肉腫、PAX3-FOXO1.

### Abstract

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common soft tissue sarcoma among children and is characterized by a high-grade neoplasm of skeletal myoblast-like cells. The two major subtypes of RMS, alveolar and embryonal, which are conventionally characterized based on light microscopic features, have been reported to be driven by fundamentally different molecular mechanisms, especially with or without expression of the *translocation-mediated PAX3-FOXO1* fusion gene. Patients with alveolar RMS continue to experience poor prognosis despite multidisciplinary advances in treatment for lower-stage disease. Patients with embryonal RMS have better prognosis; however, when these patients develop metastasis, the overall survival is only 40%. In order to develop novel agents and new approaches to cure patients, we must reveal the pathogenesis of RMS. In this paper, we review the latest knowledge regarding the molecular pathology of RMS.

**Key Words:** Alveolar rhabdomyosarcoma, Embryonal rhabdomyosarcoma, PAX3-FOXO1.

令和2年10月22日受付 令和2年10月22日受理

\*連絡先 菊地 顕 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

ken-k@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.12.829

## はじめに

横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma, 以下 RMS と略す) は小児でもっとも頻度の多い軟部悪性腫瘍で我が国では小児人口 100 万人に 5 人の割合で発生するとされている。主に 2 つの組織型型、胞巣型 (alveolar RMS, 以下 ARMS と略す)、胎児型 (embryonal RMS, 以下 ERMS と略す) があり、異なった臨床経過をとる。ERMS は幼児に多く、原発部位は頭頸部、尿生殖器に多く、長期予後は概して良好である。一方、ARMS は年長児・青年に多く、原発部位は体幹、四肢に多く、また、転移、再発の頻度が高く、治療抵抗性となりやすいなど、ERMS と比べより悪性度が高いことが知られている。

遺伝細胞学的には、ERMS ではしばしば 11p15.5 の LOH (loss of heterozygosity) を認めることから、ここに ERMS 腫瘍形成に関連する癌抑制遺伝子があると推測されている<sup>1)</sup>。一方、ARMS では染色体転座 t (2;13) (p35;q14) あるいは t (1;13) (p36;q14) が認められ、それぞれ融合遺伝子 *PAX3-FOXO1*, *PAX7-FOXO1* を形成し、ARMS の生物学的挙動に関与していると考えられている。融合遺伝子は、ARMS の特異的腫瘍マーカーとしてだけでなく、異常活性化された転写因子として、その下流の標的分子やシグナル伝達についての研究が進んでおり、この異常遺伝子から ARMS の発生機構や病態が解明されてようとしている。また近年、組織型よりも重要な予後因子としているリスク分類もある<sup>2)</sup>。

近年の集学的治療により、低・中間リスク群 RMS 患者の 5 年生存率は 70~90% まで改善されたが、診断時遠隔転移のある高リスク群 RMS 患者の生存率はいまだ 40% 程度と低い状態が続いている<sup>3,6)</sup>。また、治療率は改善されたものの、発育途中に治療を受けることから、従来の非特異的な高用量化学療法や放射線治療などによる晩期合併症が深刻な問題となっており、今後さらに腫瘍特異的な治療、分子標的薬の適応が重要となると考えられる。

本稿では、特異的治療の開発に繋がる RMS の病態解明、とくに融合遺伝子、受容体型チロシンキナーゼ、およびエピジェネティクスな制御について我々のデータを主に最近の知見を概説する。

## RMS と融合遺伝子

RMS は主にその組織学的特徴から筋肉細胞由来と考えられている。図 1a は筋肉発生の生前、生後の模式図で、その発生には様々な転写因子が働いていることがわかる。我々は以前 RMS の起源細胞、およびそこでの *PAX3-FOXO1* の機能を調べるために、片方のマウスでは様々な筋転写因子のプロモーター下で、かつ TetON システムを用いテトラサイクリンが入ったときのみ Cre が発現するようにし、もう片方には Cre により LoxP で *PAX3* が *PAX3-FOXO1* に変化するようノックインされたマウスを準備し、これを掛け合わせることで様々な時間空間的な細胞に *PAX3-FOXO1* が発現する系を作成し検討したところ (図 1b)、出生後の Myf6Cre マウスにおいて生後 100% の浸透率で腫瘍を発生した。この腫瘍は組織学的に solid type の ARMS で、腫瘍細胞は Myogenin, *PAX3-FOXO1* を発現していた。興味深いのは、Myf6CreER マウスでは腫瘍を発生しないこと。また *PAX7CreER* マウス、出生後の *PAX7* 陽性細胞からも腫瘍が発生したが、こちらは組織的には未分化多形肉腫 (undifferentiated pleomorphic sarcoma) で、*PAX3-FOXO1* の遺伝子改変は認めるにもかかわらず *PAX3-FOXO1*, および Myogenin の発現を認めなかった<sup>7)</sup>。つまり、ARMS の起源細胞は生前の分化した筋芽細胞であること、*PAX3-FOXO1* は ARMS の発生に重要であることを証明した。

腫瘍発生に重要な *PAX3-FOXO1* であるが、発生後の腫瘍においても機能しているのだろうか? つまり *PAX3-FOXO1* は治療ターゲットとなりえるのだろうか? 我々は以前 RMS 細胞株において *PAX3* と *FOXO1* の境界領域を狙った *PAX3-FOXO1* 特異的 siRNA を用い腫瘍細胞内での機能解析を行ったところ、腫瘍細胞

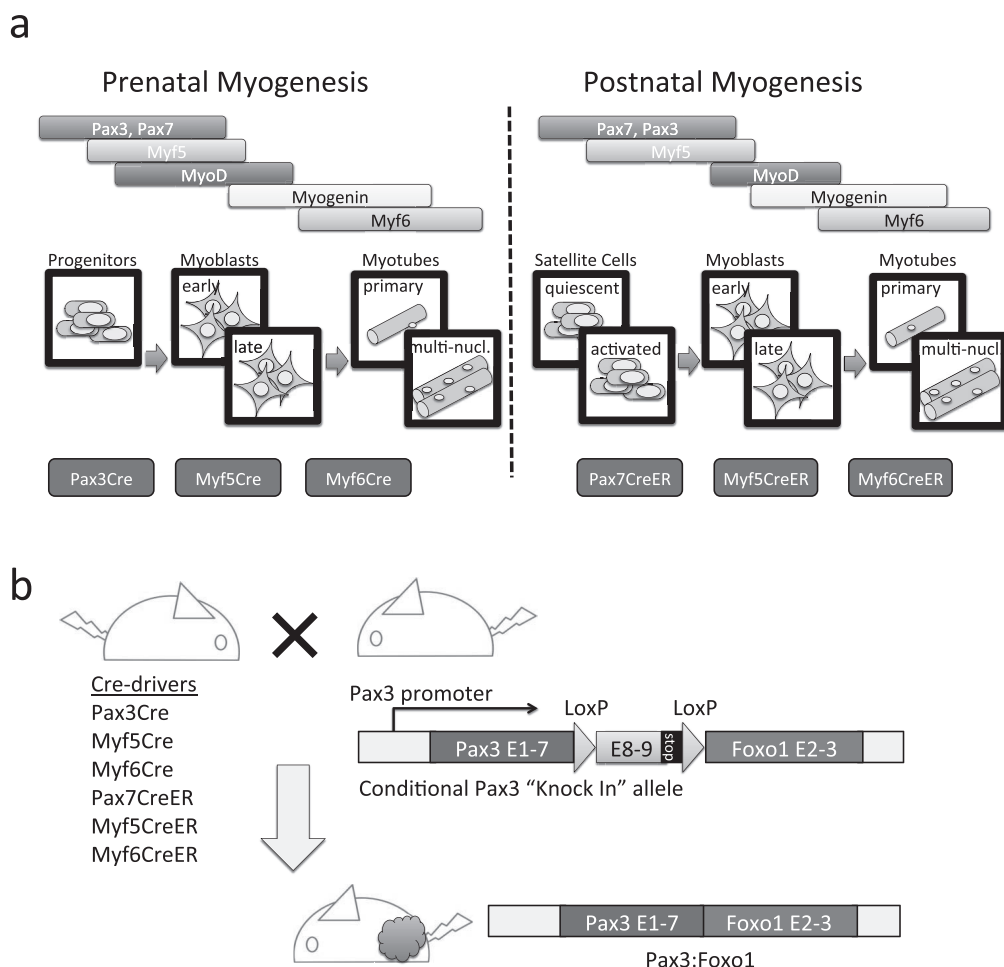


図1 胞巣型横紋筋肉腫マウスモデル。a) 正常筋分化のシーム。様々な筋特異的転写因子が働いている。b) 胞巣型横紋筋肉腫特異的キメラ遺伝子 *PAX3-FOXO1* を Cre/loxP 条件付きノックインアプローチを用い組織特異的、時間特異的に発現させる。

の移動、細胞増殖、および筋分化に関わっていることを示した<sup>8)</sup>。また我々は *PAX3-FOXO1* の動的な機能解析のために *PAX3-FOXO1* と eYFP を直列につなぎ *PAX3-FOXO1* のプロモーター活性が eYFP で測定することができる RMS 細胞株を作成、その活性をタイムラプス撮影で確認したところ細胞分裂に伴ってダイナミックに変化、細胞周期 G2 期に高発現していることがわかった。さらにその機能を解析したところ *PAX3-FOXO1* が RMS 細胞の G2/M checkpoint adaptation を促進していることが

わかった<sup>9)</sup>。細胞は様々な細胞周期 checkpoint によって DNA ダメージを監視され、遺伝子の質が保たれている。G1 checkpoint では DNA 複製前の DNA 修復が、G2 checkpoint では有糸分裂前の DNA 修復が行われる。checkpoint adaptation とは、このように checkpoint 制御がかかって細胞周期停止が指令されているにもかかわらず、しばらく時間がたつと DNA 傷害が残ったまま指令を無視して細胞周期を再開してしまう現象をさす。腫瘍抑制因子 p53 はもっとも有名な checkpoint 関連タンパクで、G1

checkpointに働く<sup>10)11)</sup>。p53経路に異常がある場合、DNAに異常があってもG1 checkpointが働かず、G1期での細胞停止、DNA修復等は起きない。しかしG2/M checkpointは機能し、細胞周期停止、さらにDNA修復が上手くいかない細胞は細胞死が誘導されると考えられている。つまり、p53経路の異常が報告されている腫瘍ではG2/M checkpointが重要であることが示唆される。RMSは約80%にp53経路の以上があるとされ<sup>7)</sup>、G2/M checkpoint adaptationを促進する*PAX3-FOXO1*はRMS細胞の悪性化に関与していると言える。

最近我々は新規の融合遺伝子*PAX3-NOCA2*を同定し<sup>12)</sup>、この機能解析を行った。*PAX3-NOCA2*は*PAX3-FOXO1*と同様、RMS細胞の増殖、運動能、筋分化抑制に働いていることが確認できた<sup>13)</sup>。これらの結果は融合遺伝子が悪性化に関与していること、治療の対象になりえることを表している。一方、融合遺伝子陰性RMSの診断も重要となってくる。我々は融合遺伝子陰性RMSの代理マーカーとなる*HMG2*の機能解析を行い、これが治療対象になり得ることを証明した<sup>14)</sup>。

近年のさまざまな研究によりDNAの核内における配置は転写制御や複製、DNA修復などに関わっており、細胞種特異的な制御に非常に重要な役割を果たしていることがわかってきている。では転座によって生まれた新たな融合遺伝子はどのような制御を受けているのであろうか。*PAX3-FOXO1*と*PAX3*の制御に違いはあるのであろうか。Berkley E. Gryderらは次世代シーケンサーを用いたクロマチン相互作用解析手法(chromosome conformation capture (3C)法)を用い、*PAX3-FOXO1*が新たなシス制御エレメントとしてスーパーエンハンサーを生み出し、制御されていることを示した<sup>15)</sup>。さらに正常筋分化では本来、段階的に進む筋制御転写因子群の発現調節が、このスーパーエンハンサーによって“誤配線”、“ハイジャック”されることで、エンハンサーの無限ループに陥り筋分化できなくなっていると示した<sup>16)</sup>。また興味深いことにこの現象は*PAX3-FOXO1*のみなら

ず、*PAX7-FOXO1*、*PAX3-INO80D*、*PAX3-NOCA1*でも同様に認められたと報告している。これらの結果も融合遺伝子がRMS細胞の悪性化に関与していること、治療ターゲットになり得ることを示していると考えられる。

### RMSと受容体型チロシンキナーゼ

RMSを含み様々な腫瘍で受容体型チロシンキナーゼの異常活性化が報告されており、またその多くが細胞表面に存在することから分子標的薬のターゲットとして研究が進んできた<sup>17)</sup>。我々はその中の一つ*PAX3-FOXO1*の下流に存在し、HGFのレセプターとして知られている*MET*に注目し<sup>8)</sup>、ARMSにおける機能を解析した。すでに報告されている他の腫瘍と違いRMS細胞では増殖への関与は認めず、移動能、浸潤能に関与していることがわかった。また、その下流として*ERK2*が強く関わっていることを示した<sup>18)</sup>。一方、*ERK2*の上流である*RAF-MEK*阻害剤は*RAS*変異を持つRMSでのみ特異的に増殖抑制を誘導することがわかった<sup>19)</sup>。この結果は、成人癌で近年積極的に議論されるようになってきた、患者の個人差を考慮し、遺伝子診断などによって得られた遺伝子情報に基づきその患者に有効と考えられる特異的で副作用の少ない治療法を設定するプレジジョン医療の小児がんへの適応拡大の基礎的データとして重要な結果と考えられる。

*PKC $\delta$* はセリンスレオニンキナーゼであるプロテインキナーゼCの一種で、受容体型チロシンキナーゼの下流として働くことが知られているが、我々はこの*PKC $\delta$* が正常筋肉組織に比べRMS腫瘍組織では高発現していることを確認した。次にRMS細胞においてリウマチ金製剤として知られているAurothiomalateが*PKC $\delta$ -Par6*の相互作用を阻害し、*PKC $\delta$* を特異的に阻害しRMS細胞の増殖能、運動能を阻害すること、ビンクリスチンとの併用効果があること、その機序としてビンクリスチンによる微小管重合抑制作用、および*PKC $\delta$* 阻害による*Rac1*を介した有糸分裂抑制作用が相乗的に働くことが考えられることを報告した<sup>20)</sup>。

最近横紋筋肉腫と線維芽細胞成長因子受容体 (FGFR) 遺伝子ファミリーの受容体チロシンキナーゼ (RTK) メンバーである *FGFR4* との関係が注目されている。*FGFR4* が *PAX3-FOXO1* の直接の下流であること<sup>21)</sup>、*FGFR4* 高発現が RMS の転移、予後と関与していることが報告されている<sup>22)</sup>。さらに我々は *FGFR4* 活性化変異を ERMS の 8.3% に認め、その下流の変異を含むと ERMS の多くに *FGFR4*/RAS/AKT 経路の異常活性化が存在することを報告した<sup>23)</sup>。マウス筋芽細胞に活性化変異した *FGFR4* を強制発現させ、その細胞をマウスに移植したところ、その 92% が腫瘍を発生、その腫瘍は組織学的にも遺伝子遺伝子プロファイルにおいても ERMS であった<sup>24)</sup>。つまり、*FGFR4*/RAS/AKT 経路が ERMS の発生、病態に重要な働きをしていること、*FGFR4*/RAS/AKT 経路が RMS の重要な治療ターゲットになることを示している。我々は以前より RMS における mTOR の機能、転写レベルではなく翻訳レベルでの増殖制御機構を報告してきた<sup>25)</sup>。興味深いことに先ほどの活性化型 *FGFR4* 強制発現マウス RMS モデルを用いた新規薬剤のスクリーニングではこの mTOR 阻害剤が最も有望な分子標的薬として上った。今後も基礎的な検討を続けることが、新規の分子標的薬開発につながると考えられる。

## RMS とエピジェネティクス

DNA 塩基配列の変化ではなく、その修飾要素として細胞分裂の際に娘細胞に維持・伝達される情報をエピジェネティクスと呼び、DNA メチル化、ヒストンの科学的修飾や、ゲノムインプリンティングなどが含まれる。この現象は遺伝子発現を制御する役割を果たし、発生・分化において重要なだけでなく、その異常は腫瘍の発生、悪性化にもつながることが報告されている。特に小児期発生の腫瘍においては、その発生母地に様々な分化段階の細胞が関与するためその解析は重要であると考えられる。Beckwith-Wiedemann 症候群におけるゲノムインプリンティング異常、*CDKN1C* の発現低

下と *IGF2* の発現上昇、および RMS 発症との関連が知られている<sup>26)</sup>。最近我々は横紋筋肉腫 60 例の whole exome sequencing, copy number analysis, whole transcriptome sequencing, および DNA methylome Analysis を行い臨床症状と比較検討した。興味深いことに DNA のメチレーションパターンにより RMS が 4 群に分けられ、予後、および遺伝子の構造異常と相関した<sup>23)</sup>。元来、遺伝子の構造的な変化こそが腫瘍の発生、予後に関与すると考えられていた。遺伝子発現プロファイルは、特定の時点において細胞がどのように機能しているかがわかる。一方、腫瘍 DNA のメチレーションパターンは腫瘍の発生母地に由来すると考えられる。横紋筋肉腫においてはその発生母地が予後に関与していること、多種の発生母地があることを示しているのかもしれない。

RMS のエピジェネティクスな異常は治療の対象になるであろうか。我々は新規 HDAC 阻害剤 OBP-801 の抗腫瘍効果について検討を行った。OBP-801 は RMS 細胞に対し濃度依存的にヒストン H4 のアセチル化、p21 の誘導を確認した。しかし細胞周期 G1 期停止ではなく Survivin を介した Mitotic catastrophe が誘導されることを示した<sup>27)</sup>。また最近、*PAX3-FOXO1* が HDAC 阻害剤により発現抑制できること、その機序として *miRNA27a* による *PAX3-FOXO1* mRNA の不安定化が関与していることが報告された<sup>28)</sup>。HDAC 阻害剤の効果は腫瘍によって違うため、RMS でのエピジェネティクスな治療の適応にはさらなる検討が必要であろう。

## 結 語

RMS の分子生物学的知見を最近の我々研究室の結果を中心に概説した。染色体異常、エピジェネティックな異常に起因する遺伝子発現異常、タンパク発現異常、細胞内情報伝達異常が解明され、RMS の発生、増殖、転移のメカニズムが明らかになったとき、RMS の新しい治療薬や治療法の開発へと発展するだろう。一方、横紋筋肉腫は第 3 期がん対策推進基本計画にお

いて重要項目に挙げられている小児がん, AYA世代のがんで、いわゆる希少がんにも含まれる。つまり、これらを専門とする医療従事者が少ないため、診断、治療が困難となることが指摘されてきた。2000年代初頭、我々は日本横紋筋肉腫研究グループ (Japan Rhabdomyosarcoma Study Group; JRSG) を結成し、遺伝子診断を含む中央病理診断を導入した我が国の横紋筋肉腫臨床研究のインフラ整備を行い、第1期臨床研究を行ったが<sup>29)</sup>、近年は、日本小児がん研究

グループ (Japan Children Cancer Group; JCCG) のもとに集結し、横紋筋肉腫委員会として、中央画像診断を用いたプロトコル治療コンサルテーションを導入し、第2期臨床研究を行っている<sup>30)</sup>。今後は、本稿で述べたような病態解明に基づく、より合理的な治療薬や治療法の応用とその検証的臨床研究が行われていくことが期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) R. Taulli, C. Sciuoppo, F. Bersani, P. Accornero, P.E. Forni, S. Miretti, A. Grinza, P. Allegra, M. Schmitt-Ney, T. Crepaldi, C. Ponzetto, Validation of met as a therapeutic target in alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma, *Cancer Res*, 66: 4742-4749, 2006.
- 2) F. Marampon, G. Bossi, C. Ciccarelli, A. Di Rocco, A. Sacchi, R.G. Pestell, B. M. Zani, MEK/ERK inhibitor U0126 affects in vitro and in vivo growth of embryonal rhabdomyosarcoma, *Mol Cancer Ther*, 8: 543-551, 2009.
- 3) J.L. Meza, J. Anderson, A.S. Pappo, W.H. Meyer, Analysis of prognostic factors in patients with non-metastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group, *J Clin Oncol*, 24: 3844-3851, 2006.
- 4) C.A. Arndt, J.A. Stoner, D.S. Hawkins, D.A. Rodeberg, A.A. Hayes-Jordan, C.N. Paidas, D.M. Parham, L.A. Teot, M.D. Wharam, J.C. Breneman, S.S. Donaldson, J.R. Anderson, W.H. Meyer, Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803, *J Clin Oncol*, 27: 5182-5188, 2009.
- 5) O. Oberlin, A. Rey, E. Lyden, G. Bisogno, M.C. Stevens, W.H. Meyer, M. Carli, J.R. Anderson, Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups, *J Clin Oncol*, 26: 2384-2389, 2008.
- 6) H. Hosoi, S. Teramukai, Y. Matsumoto, K. Tsuchiya, T. Iehara, J. Hara, T. Mitsui, M. Kaneko, Y. Hatae, Y. Hayashi, O. Mabuchi, N. Adachi, Y. Morikawa, S. Nishimura, M. Kumagai, H. Takamatsu, T. Sawada, T. Sugimoto, A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan, *Int J Clin Oncol*, 12: 137-145, 2007.
- 7) J. Abraham, Y. Nunez-Alvarez, S. Hettmer, E. Carrio, H.I. Chen, K. Nishijo, E.T. Huang, S.I. Prajapati, R.L. Walker, S. Davis, J. Rebeles, H. Wiebush, A.T. McCleish, S.T. Hampton, C.R. Bjornson, A.S. Brack, A.J. Wagers, T.A. Rando, M.R. Capecchi, F.C. Marini, B.R. Ehler, L.A. Zarzabal, M.W. Goros, J.E. Michalek, P.S. Meltzer, D.M. Langenau, R.D. LeGallo, A. Mansoor, Y. Chen, M. Suelves, B.P. Rubin, C. Keller, Lineage of origin in rhabdomyosarcoma informs pharmacological response, *Genes Dev*, 28: 1578-1591, 2014.
- 8) K. Kikuchi, K. Tsuchiya, O. Otabe, T. Gotoh, S. Tamura, Y. Katsumi, S. Yagyū, S. Tsubai-Shimizu, M. Miyachi, T. Iehara, H. Hosoi, Effects of PAX3-FKHR on malignant phenotypes in alveolar rhabdomyosarcoma, *Biochem Biophys Res Commun*, 365: 568-574, 2008.
- 9) K. Kikuchi, S. Hettmer, M.I. Aslam, J.E. Michalek, W. Laub, B.A. Wilky, D.M. Loeb, B.P. Rubin, A.J. Wagers, C. Keller, Cell-cycle dependent expression of a translocation-mediated fusion oncogene mediates checkpoint adaptation in rhabdomyosarcoma, *PLoS Genet*, 10: e1004107, 2014.
- 10) R.G. Syljuasen, S. Jensen, J. Bartek, J. Lukas, Adaptation to the ionizing radiation-induced G2 checkpoint occurs in human cells and depends on checkpoint kinase 1 and Polo-like kinase 1 kinases, *Cancer Res*, 66: 10253-10257, 2006.
- 11) K. Koniaras, A.R. Cuddihy, H. Christopoulos, A.

- Hogg, M.J. O'Connell, Inhibition of Chk1-dependent G2 DNA damage checkpoint radiosensitizes p53 mutant human cells, *Oncogene*, 20: 7453-7463, 2001.
- 12) H. Hosoi, N. Kakazu, E. Konishi, Y. Tsuchihashi, S. Hada, E. Amaya, Y. Nakabayahi, A. Misawa-Furihata, H. Tabata-Maruyama, T. Iehara, T. Sugimoto, H. Yamane, M. Yamasaki, K. Shiwaku, A. Yanagisawa, M. Ono, K. Tokiwa, N. Iwai, M. Hashiba, T. Abe, T. Sawada, A novel PAX3 rearrangement in embryonal rhabdomyosarcoma, *Cancer genet Cytogenet*, 189: 98-104, 2009.
- 13) H. Yoshida, M. Miyachi, K. Sakamoto, K. Ouchi, S. Yagyu, K. Kikuchi, Y. Kuwahara, K. Tsuchiya, T. Imamura, T. Iehara, N. Kakazu, H. Hojo, H. Hosoi, PAX3-NCOA2 fusion gene has a dual role in promoting the proliferation and inhibiting the myogenic differentiation of rhabdomyosarcoma cells, *Oncogene*, 2013.
- 14) K. Ouchi, M. Miyachi, S. Yagyu, K. Kikuchi, Y. Kuwahara, K. Tsuchiya, T. Iehara, H. Hosoi, Oncogenic role of HMGA2 in fusion-negative rhabdomyosarcoma cells, *Cancer Cell Int*, 20: 192, 2020.
- 15) B.E. Gryder, M.E. Yohe, H.C. Chou, X. Zhang, J. Marques, M. Wachtel, B. Schaefer, N. Sen, Y. Song, A. Gualtieri, S. Pomella, R. Rota, A. Cleveland, X. Wen, S. Sindiri, J. S. Wei, F. G. Barr, S. Das, T. Andresson, R. Guha, M. Lal-Nag, M. Ferrer, J.F. Shern, K. Zhao, C. J. Thomas, J. Khan, PAX3-FOXO1 Establishes Myogenic Super Enhancers and Confers BET Bromodomain Vulnerability, *Cancer Discov*, 7: 884-899, 2017.
- 16) B. E. Gryder, M. Wachtel, K. Chang, O. El Demerdash, N.G. Aboredden, W. Mohammed, W. Ewert, S. Pomella, R. Rota, J.S. Wei, Y. Song, B.Z. Stanton, B. Schafer, C.R. Vakoc, J. Khan, Miswired Enhancer Logic Drives a Cancer of the Muscle Lineage, *iScience*, 23: 101103, 2020.
- 17) E. Sokolowski, C.B. Turina, K. Kikuchi, D.M. Langenau, C. Keller, Proof-of-concept rare cancers in drug development: the case for rhabdomyosarcoma, *Oncogene*, 2013.
- 18) O. Otabe, K. Kikuchi, K. Tsuchiya, Y. Katsumi, S. Yagyu, M. Miyachi, T. Iehara, H. Hosoi, MET/ERK2 pathway regulates the motility of human alveolar rhabdomyosarcoma cells, *Oncol Rep*, 37: 98-104, 2017.
- 19) N. Nakagawa, K. Kikuchi, S. Yagyu, M. Miyachi, T. Iehara, T. Tajiri, T. Sakai, H. Hosoi, Mutations in the RAS pathway as potential precision medicine targets in treatment of rhabdomyosarcoma, *Biochem biophys Res Commun*, 512: 524-530, 2019.
- 20) K. Kikuchi, A. Soundararajan, L.A. Zarzabal, C.R. Weems, L.D. Nelon, S.T. Hampton, J.E. Michalek, B.P. Rubin, A.P. Fields, C. Keller, Protein kinase C iota as a therapeutic target in alveolar rhabdomyosarcoma, *Oncogene*, 32: 286-295, 2013.
- 21) A.D. Marshall, M.A. van der Ent, G.C. Grosveld, PAX3-FOXO1 and FGFR4 in alveolar rhabdomyosarcoma, *Mol Carcinog*, 51: 807-815, 2012.
- 22) J.G.t. Taylor, A.T. Cheuk, P.S. Tsang, J.Y. Chung, Y.K. Song, K. Desai, Y. Yu, Q.R. Chen, K. Shah, V. Youngblood, J. Fang, S.Y. Kim, C. Yeung, L.J. Helman, A. Mendoza, V. Ngo, L.M. Staudt, J.S. Wei, C. Khanna, D. Catchpoole, S.J. Qualman, S.M. Hewitt, G. Merlino, S.J. Chanock, J. Khan, Identification of FGFR4-activating mutations in human rhabdomyosarcomas that promote metastasis in xenotransplanted models, *J Clin Investigat*, 119: 3395-3407, 2009.
- 23) M. Seki, R. Nishimura, K. Yoshida, T. Shimamura, Y. Shiraishi, Y. Sato, M. Kato, K. Chiba, H. Tanaka, N. Hoshino, G. Nagae, Y. Shiozawa, Y. Okuno, H. Hosoi, Y. Tanaka, H. Okita, M. Miyachi, R. Souzaki, T. Taguchi, K. Koh, R. Hanada, K. Kato, Y. Nomura, M. Akiyama, A. Oka, T. Igarashi, S. Miyano, H. Aburatani, Y. Hayashi, S. Ogawa, J. Takita, Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma, *Nat Commun*, 6: 7557, 2015.
- 24) T. McKinnon, R. Venier, M. Yohe, S. Sindiri, B.E. Gryder, J.F. Shern, L. Kabaroff, B. Dickson, K. Schleicher, G. Chouinard-Pelletier, S. Menezes, A. Gupta, X. Zhang, R. Guha, M. Ferrer, C.J. Thomas, Y. Wei, D. Davani, C.J. Guidos, J. Khan, R.A. Gladdy, Functional screening of FGFR4-driven tumorigenesis identifies PI3K/mTOR inhibition as a therapeutic strategy in rhabdomyosarcoma, *Oncogene*, 37: 2630-2644, 2018.
- 25) H. Hosoi, M.B. Dilling, T. Shikata, L.N. Liu, L. Shu, R.A. Ashmun, G.S. Germain, R.T. Abraham, P.J. Houghton, Rapamycin causes poorly reversible inhibition of mTOR and induces p53-independent apoptosis in human rhabdomyosarcoma cells, *Cancer Res*, 59: 886-894, 1999.
- 26) C. Shuman, J.B. Beckwith, R. Weksberg, Beckwith-Wiedemann Syndrome, in: M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, K. Stephens, A.

- Amemiya (Eds.) GeneReviews ((R)), Seattle (WA), 1993.
- 27) C. Tomoyasu, K. Kikuchi, D. Kaneda, S. Yagyu, M. Miyachi, K. Tsuchiya, T. Iehara, T. Sakai, H. Hosoi, OBP-801, a novel histone deacetylase inhibitor, induces M-phase arrest and apoptosis in rhabdomyosarcoma cells, *Oncol Rep*, 41: 643-649, 2019.
- 28) N. Bharathy, N.E. Berlow, E. Wang, J. Abraham, T.P. Settelmeyer, J.E. Hooper, M.N. Svalina, Y. Ishikawa, K. Zientek, Z. Bajwa, M.W. Goros, B.S. Hernandez, J.E. Wolff, M.A. Rudek, L. Xu, N.M. Anders, R. Pal, A.P. Harrold, A.M. Davies, A. Ashok, D. Bushby, M. Mancini, C. Noakes, N.C. Goodwin, P. Ordentlich, J. Keck, D.S. Hawkins, E.R. Rudzinski, B. Chatterjee, H. P. Bächinger, F.G. Barr, J. Liddle, B.A. Garcia, A. Mansoor, T.J. Perkins, C.R. Vakoc, J.E. Michalek, C. Keller, The HDAC3-SMARCA4-miR-27a axis promotes expression of the PAX3-FOXO1 fusion oncogene in rhabdomyosarcoma, *Sci Signal*, 11, 2018.
- 29) H. Hosoi, Current status of treatment for pediatric rhabdomyosarcoma in the USA and Japan, *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 58: 81-87, 2016.
- 30) 創. 細井, 充. 宮地, 治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療 横紋筋肉腫, *日本医事新報*, 59, 2019.



## 著者プロフィール



菊地 顕 Ken Kikuchi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学・特任助教  
宇治武田病院小児科・副部長

略 歴：1999年3月 京都府立医科大学医学部卒業  
1999年4月 京都府立医科小児科学教室  
2010年7月～2013年4月

Oregon Health & Science University  
Charles Keller Lab 研究員

2013年4月～現職

専門分野：小児腫瘍

- 主な業績：1. N. Nakagawa, K. Kikuchi, Yagyū, M. et al. Mutations in the RAS pathway as potential precision medicine targets in treatment of rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun*, **512**: 524-530, 2019.
2. C. Tomoyasu, K. Kikuchi, Kaneda, S. et al. OBP801, a novel histone deacetylase inhibitor, induces Mphase arrest and apoptosis in rhabdomyosarcoma cells. *Oncol Rep*, 2018.
3. O. Otabe, K. Kikuchi, Tsuchiya, Y. et al. MET/ERK2 pathway regulates the motility of human alveolar rhabdomyosarcoma cells. *Oncol Rep*, **37**: 98-104, 2017.
4. M.N. Svalina, K. Kikuchi, Abraham, S. et al. IGF1R as a Key Target in High Risk, Metastatic Medulloblastoma. *Sci Rep*, **6**: 27012, 2016.
5. K. Kikuchi, S. Hettmer, M.I. Aslam, et al. Cell-cycle dependent expression of a translocation-mediated fusion oncogene mediates checkpoint adaptation in rhabdomyosarcoma. *PLoS Genet*, **10**: e1004107, 2014.
6. E. Sokolowski, C.B. Turina, K. Kikuchi, et al. Proof-of-concept rare cancers in drug development: the case for rhabdomyosarcoma. *Oncogene*, 2013.
7. G. Li, K. Kikuchi, M. Radka, et al. IL-4 receptor blockade abrogates satellite cell - rhabdomyosarcoma fusion and prevents tumor establishment. *Stem Cells*, 2013.
8. K. Kikuchi, G.R. Wettach, C.W. Ryan, et al. MDM2 Amplification and PI3KCA Mutation in a Case of Sclerosing Rhabdomyosarcoma. *Sarcoma*, **2013**: 520858, 2013.
9. K. Kikuchi, E. Taniguchi, H.I. Chen, et al. Rb1 loss modifies but does not initiate alveolar rhabdomyosarcoma. *Skelet Muscle*, **3**: 27, 2013.
10. K. Kikuchi, A. Soundararajan, L.A. Zarzabal, et al. Protein kinase C iota as a therapeutic target in alveolar rhabdomyosarcoma. *Oncogene*, **32**: 286-295, 2013.
11. K. Kikuchi, C. Keller, The not-so-skinny on muscle cancer. *Cancer Cell*, **22**: 421-422, 2012.
12. K. Kikuchi, B.P. Rubin, C. Keller, Developmental origins of fusion-negative rhabdomyosarcomas. *Curr Top Dev Biol*, **96**: 33-56, 2011.
13. K. Kikuchi, K. Tsuchiya, O. Otabe, et al. Effects of PAX3-FKHR on malignant phenotypes in alveolar rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun*, **365**: 568-574, 2008.