

<特集「がん研究・診療を巡る最新トピックス」>

## エンハンサー制御と腫瘍発生

乗原 康通\*, 忠垣憲次郎, 奥田 司\*

京都府立医科大学大学院医学研究科分子生化学

### Enhancer regulation in tumorigenesis

Yasumichi Kuwahara, Kenjiro Tadagaki and Tsukasa Okuda

*Department of Biochemistry and Molecular Biology,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

次世代シーケンス技術の開発によって、網羅的なゲノム遺伝子変異の解析が可能となり、エクソン領域のみならず遺伝子領域間の非コード領域の解析によって疾患発生の解明を試みる研究も盛んに行われている。また、遺伝子発現制御においては、ヒストン修飾の変化やSWI/SNF複合体などクロマチンリモデリング因子の作用が重要となるが、ChIP-seq法によって、プロモーターやエンハンサーといった遺伝子調節領域のゲノムワイドな解析も行なうことができるようになってきた。その結果、多くのがん細胞において、正常細胞と異なったがん特異的なエンハンサーによって制御されている遺伝子が、がんの分子病態形成に関与していることが明らかになってきた。たとえば、T-ALLにおける *TALI* 遺伝子の増幅には *TALI* 遺伝子の5'上流における変異によって新たながん特異的なエンハンサー領域が生じ、MYBなどの転写因子をリクルートすることが判明している。一方、MRTでは不完全なSWI/SNF複合体によってエンハンサーの活性がゲノムワイドに書き換えられ遺伝子発現に影響することが示されている。本稿ではT細胞性急性リンパ性白血病（T-ALL）や悪性ラブドイド腫瘍（MRT）を例に、エンハンサー領域の解析とがんの分子病態の解明について議論する。

キーワード：エンハンサー，T-ALL，SWI/SNF複合体，ラブドイド腫瘍。

#### Abstract

Gene expression programs in human cells are controlled by chromatin regulators such as transcription factors, histone modifiers, and chromatin remodeling factors. These regulatory events at enhancers contribute to the specific gene expression patterns to determine cell fates. Enhancers, localized among non-coding region, are defined by specific histone marks, including acetylation of histone H3 lysine 27 and/or histone H3 monomethylation through next-generation sequencing technologies such as ChIP-seq analysis. In

---

平成31年2月7日受付 平成31年2月7日受理

\*連絡先 乗原康通 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地

kuwahara@koto.kpu-m.ac.jp

奥田 司 okuda@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.128.02.069

human cancers, cancer specific enhancer elements control the expression of critical genes associated with tumorigenesis. In this review, we discuss the functional mechanisms of enhancer regulation in T-cell leukemia and malignant rhabdoid tumors (MRTs). In Jurkat cells (a T-cell leukemia cell line), for example, insertion mutations in a noncoding site, upstream of the *TALI* gene, introduce new binding motifs of MYB transcription factor, working as a cancer specific-enhancer. In MRTs, in contrast, loss of *SNF5* gene caused destabilization of SWI/SNF complex, followed by creation of residual SWI/SNF complex without SNF5 and some BAF components (here after, SWI/SNF<sup>Δ</sup> complex). SWI/SNF<sup>Δ</sup> complex tend to regulate super-enhancers but not typical enhancers, resulting in distinct enhancer activities, which leads to aberrant gene expression events. Further understanding of enhancer events should provide important contexts for assessing the consequences of coding and non-coding genetic alterations observed in cancers.

**Key Words:** Enhancer, T-ALL, SWI/SNF complex, Rhabdoid tumor.

## はじめに

近年、次世代シーケンスの技術を応用した分子遺伝学的解析法が次々に開発され、全ゲノム・エキソーム解析によって網羅的にゲノム遺伝子の異常が同定され、疾患における病態との関連性が解明されるようになった。当初は、エクソン領域の塩基配列変異やコピー数の異常に関する解析が主流であったが、がん細胞の中にはエクソン領域に driver 変異といえる変異が見つからないものも見出された。また、遺伝子領域間の非コード領域からも様々な非コード (noncoding) RNA が転写され、様々な遺伝子のエピジェネティック制御に関与していることが明らかになり、近年では非コード領域の解析も盛んにおこなわれている。

遺伝子が転写されるためには、クロマチンに巻き付いた DNA に転写関連因子が結合する必要がある。そのためにはクロマチン構造を変化させ、ヌクレオソームを動かす必要がある<sup>1)</sup>。このクロマチンの動的変動にはヒストン修飾によるヌクレオソーム構造の変化や SWI/SNF 複合体などのクロマチンリモデリング因子の作用が重要である。こういった、ヒストン修飾やクロマチンリモデリング因子の DNA への結合を評価する方法の一つが、クロマチン免疫沈降法 (chromatin immunoprecipitation: ChIP) である。ChIP 法は、細胞のクロマチン中のヒストンといったタンパク質と DNA の相互作用を解析する

手法で、特定のゲノム領域に結合している複数のタンパク質を同定することや、特定のタンパク質に関係しているゲノム領域を同定する目的で汎用され、ヒストンタンパク質、転写因子、DNA 修復タンパク質の結合の解析に力を発揮している。

この ChIP 法と次世代シーケンス技術を組み合わせた ChIP-seq 法はヒストン修飾や転写調節因子のゲノム上での結合部位を網羅的に解析することを可能にした<sup>2)3)</sup>。こうして明らかになったヒストンタンパク質のアミノ酸のメチル化やアセチル化といった修飾は、プロモーターにおける転写活性や転写伸長などの状態によって変化することがわかり、また非コード領域に存在する遺伝子調節領域を同定するためのマーカーとしても利用され、がんの研究においても次々と新たな知見が集積した。本稿では ChIP-seq 法によって可能になったエンハンサー領域における解析が、がんの病態解明に貢献した最近の研究事例を紹介し、今後の展開について議論したい。

## 転写調節におけるエンハンサーの役割

遺伝子の転写を整合性のとれたかたちで調節することは、発生や分化のみならず細胞の正常な活動にとって非常に重要である。遺伝子の情報が転写される際には、ゲノム DNA のプロモーター領域の下流に位置する転写開始点と呼ばれる配列に、RNA ポリメラーゼ II が結合し、

mRNAの合成が開始される。転写を活性化する制御領域の中でも転写の活性を高めるシスエレメントを持つ領域をエンハンサーと呼んでいる。最初のエンハンサーの報告は、1981年にサルのがんウイルスのひとつであるSV40の解析で、転写開始点の上流72塩基の反復配列が見つかり、この部位が遺伝子の転写を促進する領域であるとされたことに端を発する<sup>4)</sup>。このエンハンサー領域にはDNAに結合する転写因子などの転写制御因子が結合し転写活性を高めていると考えられている<sup>5)</sup>。エンハンサー領域は転写開始点近傍だけでなく、かなり離れた領域にも存在しうることが知られており、この場合、転写制御因子が結合することやコヒーシンの作用によってクロマチン構造が変化し、ループを形成してプロモーターと物理的に近接するものとされている (Fig.1)<sup>5,7)</sup>。

こういったクロマチン構造の変化に呼応するように、ヌクレオソームを構成するヒストンの特定の amino 酸がメチル化やアセチル化とい

った修飾を受け、ヒストン修飾はゲノムの状態によって一定のパターンをとることが知られている<sup>8)</sup>。すなわち、プロモーターにおける転写活性が盛んな領域では histone H3 lysine4 trimethylation (H3K4me3) が増加しており、転写の伸長にしたがって histone H3 lysine36 trimethylation (H3K36me3) が増加している。転写活性の抑制されている領域では histone H3 lysine27 trimethylation (H3K27me3) が見られる。一方、エンハンサー領域では、 histone H3 lysine4 monomethylation (H3K4me1), histone H3 lysine27 acetylation (H3K27ac) といったヒストンマークが増強している<sup>8,12)</sup>。したがって、ChIP-seq法を用いれば、ゲノム網羅的に活性化しているプロモーター領域やエンハンサー領域が同定できることになる。すでに、様々な細胞でヒストン修飾のプロファイリングが行われ、数多くのエンハンサー領域が特定されてきた。2013年にYangらは、H3K27acの増量した特に大きな領域、時には数十 kbにも及ぶ領域の存在を報告し、スー

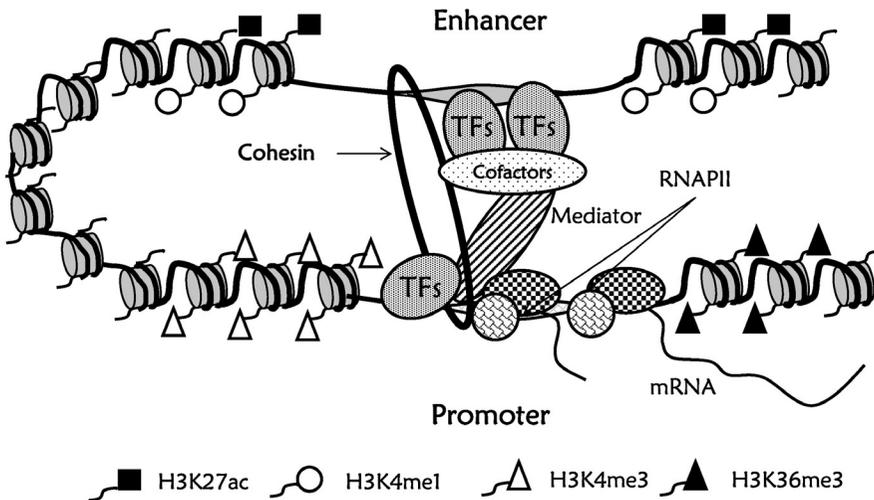


Fig.1 転写活性化状態でのエンハンサー領域とプロモーター領域を示した模式図。

転写因子 (transcription factors : TFs) はエンハンサー領域の特異的配列に結合し、メディエーターなどの介在因子を介して転写基本因子やRNAポリメラーゼIIとともに、プロモーター領域に作用し転写を開始させる。この中には、クロマチンのループ構造形成に関与するコヒーシンも含まれ、エンハンサーとプロモーターの空間的距離を構造変化によって引き寄せる。また、ヒストンテールのアセチル化やメチル化といったヒストン修飾は、エンハンサー領域、プロモーター領域や転写伸長領域ごとの特徴をもつとされる。RNAPII : RNA polymerase II.

パーエンハンサーという概念を提唱した<sup>13)</sup>。がん細胞において、増殖などに関する遺伝子がいわゆるスーパーエンハンサーによって制御を受けているという報告<sup>14)</sup>などがなされ、その生物学的特性に関心が寄せられている。

### がん特異的エンハンサーの存在

上述のようにChIP-seq法による網羅的な解析によって、いろいろな細胞でのエンハンサー領域と考えられる領域が同定された。がん細胞におけるエンハンサー領域のH3K4me1やH3K27acといったヒストン修飾の特徴は通常の細胞においても共通している<sup>6)15)</sup>。しかし、がん細胞では活性化されているエンハンサーの領域が正常細胞と異なっているという報告が相次いだ。例えば、大腸がんにおいてエンハンサー領域のマーカであるH3K4me1が増加している領域は、大腸の腺窩細胞とは異なっており、遺伝子発現がエピジェネティックに変化した結果、腺窩細胞への分化が抑制され腫瘍化しているとされている<sup>16)</sup>。また、がん遺伝子として有名なMYC遺伝子は様々な種類の腫瘍で活性化していることが知られているが<sup>17)</sup>、膵臓がんでは転写終末点付近にエンハンサー領域があり、T-ALLでは約

1.7Mb下流に、大腸がんでは500kb上流にエンハンサー領域が存在していることが報告されている。そしてこれらのがん細胞にみられるエンハンサー領域は正常の膵臓、T細胞や大腸の腺窩細胞では見られない<sup>13)</sup>。このように腫瘍細胞と通常細胞において、活性化されているエンハンサー領域が異なっていることが明らかにされ、がん特異的エンハンサーとして認識されるようになった (Fig.2)。

### ALLでのTAL1-MYB経路の異常とエンハンサー

がん特異的エンハンサーの例として、小児急性リンパ性白血病 (ALL) の中で、T細胞性ALL (T-ALL) について詳細に述べたい。小児白血病のうちT-ALLはその約10 - 15%を占め、B前駆細胞性急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) に比較すると予後が悪いとされている<sup>18)19)</sup>。また、分子遺伝学的解析からは、14q11 (TCRA/D) や7q34 (TCRB) といったT細胞受容体 (TCR) 遺伝子内での再構成を持つT-ALLの患者が35%程度に認めることが知られていた。これらの遺伝子再構成では、TCR遺伝子の活性化によるそのパートナー遺伝子の過剰発現につながり、T-ALLの

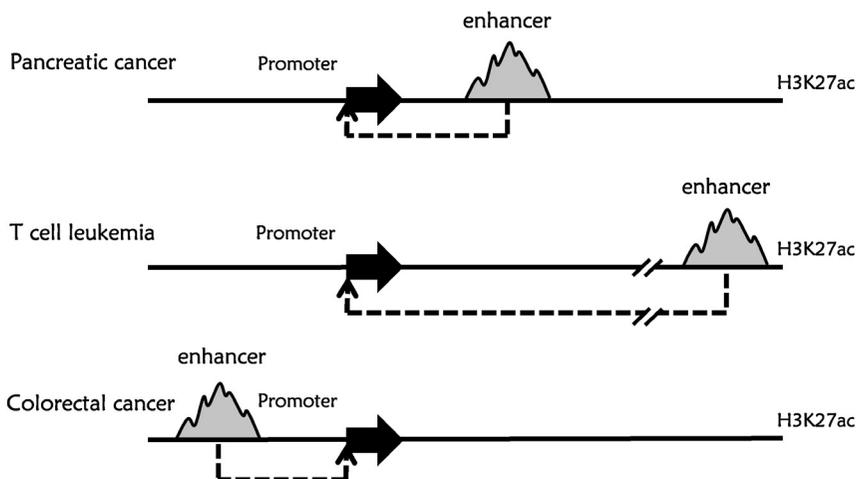


Fig.2 腫瘍におけるエンハンサー活性領域の違い。

細胞・がん細胞ごとに、同じ遺伝子座であってもエンハンサー領域の位置や役割が異なる場合がある。H3K27acのマークが高い領域としてエンハンサー領域を示した (文献13のFigure 6Bをもとに作図した)。

病態に関与すると考えられている。実際に影響を受ける遺伝子としてTリンパ球の発生・分化に関与する転写因子である、TLX1, TLX3, TAL1, LYL1などがあげられる<sup>20,22)</sup>。

特にTAL1はその遺伝子が1p33に局在する転写因子で、造血幹細胞や巨核球・赤芽球系に発現し、正常な造血において重要な役割を果たし、T細胞の分化に伴ってその発現が消失する。T-ALLにおいてTAL1は上記のようにTCR遺伝子領域との染色体転座によってその発現が持続して活性化されるほか、上流にあるSIL遺伝子と

の間に生じた欠失によって組み換えを起こしたSIL-TAL融合遺伝子の形成が小児T-ALLの約25%で見られている<sup>23)</sup>。しかし、TAL1の過剰発現を伴ったT-ALL細胞のうちこういった染色体転座や、SIL-TAL融合遺伝子が見いだされない症例もあり、このような症例でのTAL1の過剰発現の機序は不明であった。そこで、ダナファーマー癌研究センターのLookらのグループは、TAL1が過剰発現しているものの、染色体転座や、SIL-TAL融合遺伝子を持たないJurkat細胞を用いてChIP-seq解析を行った<sup>24)</sup>。その結果、

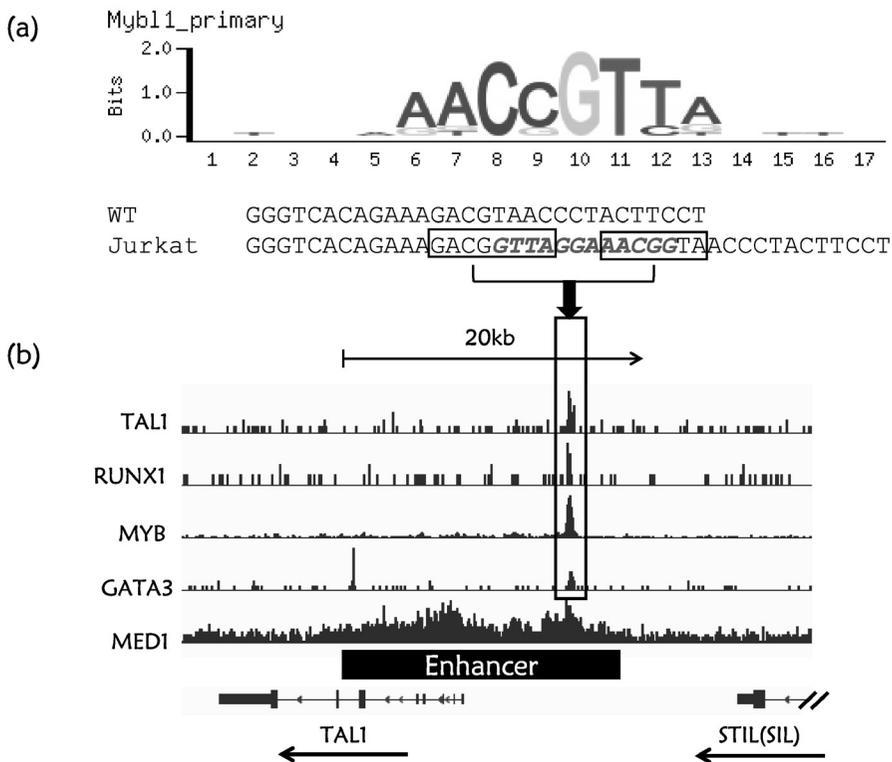


Fig.3 MYBとTAL1複合体のリクルートメントによるTAL1エンハンサー領域の活性。

(a) MYBの結合モチーフをUniPROBEのサイトより検索し、配列ログとして示した。TAL1エンハンサー領域に挿入された12塩基配列（イタリックの部分）によって、MYB結合モチーフが形成されることに注目していただきたい。WT：wild type. (b) Jurkat細胞におけるTAL1エンハンサー領域でのTAL1, RUNX1, MYB, GATA3, MED1のリクルートメントをChIP-seq法で解析した結果を示す。ChIP-Atlasサイトを使用しパブリックデータを利用して作図した<sup>26)</sup>。MED1占拠領域は約15kbにも及ぶ。文献25におけるH3K27ac領域と一致しenhancer領域と考えられる。矢印が示す四角に囲んだ領域内部にMYBとTAL1複合体の占拠部位が存在することがわかる。ChIP-Atlas © 沖 真弥 (九州大学) licensed under CC表示-継承4.0 国際。

Jurkat細胞では *STIL* 遺伝子の下流で *TAL1* 遺伝子の転写開始点から約7.5kb上流のあたりに、ほかの血球系の細胞では見られない巨大な H3K27ac ヒストンマーク領域を認め、この部位が Jurkat細胞においてユニークなエンハンサー領域として機能し、*TAL1* 遺伝子の発現が過剰に誘導されていることが明らかにされた。さらにこの領域について塩基配列を解析したところ、12塩基が挿入され転写因子である MYB の結合モチーフが新たに出現していることが判明した (Fig.3a)。さらに、146人の T-ALL の患者の検体を同様に解析したところ、8人の患者検体で 2~18塩基の挿入が同部位に見られ、それらはすべて MYB の結合モチーフを形成していた<sup>25)</sup>。実際に Jurkat細胞で MYB をノックダウンすると *TAL1* 遺伝子の発現が抑制されることから、MYB が *TAL1* の発現に関与することは明らかである。すなわち、T-ALL では Jurkat細胞の場合と同様に、*TAL1* 遺伝子と *SIL* 遺伝子の遺伝子間の非コード領域に生じた変異によって MYB の結合モチーフが新規に形成されてそこに MYB が結合し、その領域がエンハンサーとして機能することによって、*TAL1* 遺伝子の発現亢進を生じているのである<sup>25)</sup>。

さらに、興味深いことに、MYB が結合する T-ALL 特異的なエンハンサー領域は 2.3kb にも及ぶ大きな領域で、いわゆるスーパーエンハンサーであると考えられ、さらに、その領域内には MYB 以外に *TAL1*, *RUNX1*, *GATA3* がリクルートされていた (Fig.3b)<sup>24)25)</sup>。これは、こうした文献だけからだけではなく、パブリックデータとして ChIP-Atlas のサイトからも確認することができる (ChIP-Atlas © 沖 真弥 (九州大学) licensed under CC 表示継承 4.0 国際)<sup>26)</sup>。すなわち、*TAL1* は E2A や HEB といった E ボックスタンパク質と結合し、さらに LMO1 あるいは LMO2 との結合を介して *RUNX1* や *GATA3* と転写因子の複合体を形成しているのである。さらに、*TAL1*, *GATA3*, *RUNX1* の3つの転写因子は、お互いがそれぞれの遺伝子の大きなエンハンサー領域に結合し、いずれか1つの転写因子をノックダウンしても3つの転写因子の遺伝子

はすべてに発現が抑制されることも分かった。すなわち、*TAL1*, *GATA3*, *RUNX1* が互いに遺伝子発現を *TAL1* 複合体によって正に制御していたのである。

T-ALL ではこのように、*TAL1* の非コード領域に MYB が結合し大きなエンハンサーが生じ *TAL1* の発現が過剰となりがん化に寄与したと考えられる。さらに *TAL1* と MYB とが正の制御ループを形成し、*TAL1* はそのほかの *RUNX1* といった転写因子とそれぞれ協調的に複合体を形成し、それぞれの遺伝子のエンハンサー領域に結合しそれぞれの発現を安定的に正に制御することによって、白血病細胞の維持に必要な遺伝子を安定的に発現することで、がん形質の維持に寄与していると考えられる。

### 悪性ラブドイド腫瘍における SWI/SNF 複合体とエンハンサー機能

以前、筆者らはクロマチンリモデリング因子と腫瘍発生について、本誌に総説を掲載したが<sup>27)</sup>、その中で、小児期の悪性腫瘍である悪性ラブドイド腫瘍 (malignant rhabdoid tumor, 以下 MRT) はクロマチンリモデリング複合体のコアサブユニットである *SNF5* 遺伝子の単独異常で発生すること、また、SWI/SNF 複合体の安定性に関与する *SNF5* が欠損することで、MRT では、残存する不完全な SWI/SNF 複合体 (以下、SWI/SNF<sup>Δ</sup> 複合体とする) が正常から逸脱した作用を行なっている可能性を議論した (Fig. 4a)<sup>27)28)</sup>。

この結果は、ダナファーマー癌研究所 (現在はセント・ジュード小児疾患研究所病院に所属) の Roberts らからの同様の報告によって再確認されている。この報告では、*SNF5* を失った不完全な SWI/SNF<sup>Δ</sup> 複合体は、エンハンサーに対する機能不全を起こす一方で、スーパーエンハンサーに対する機能については保持することになり、その結果、MRT細胞での遺伝子発現制御のバランスが崩れることを示している。すなわち、SWI/SNF<sup>Δ</sup> 複合体の異常な機能がエンハンサー機能に影響することで、MRT病態に関与している可能性が推論される (Fig.4b)<sup>29)</sup>。また、同じ

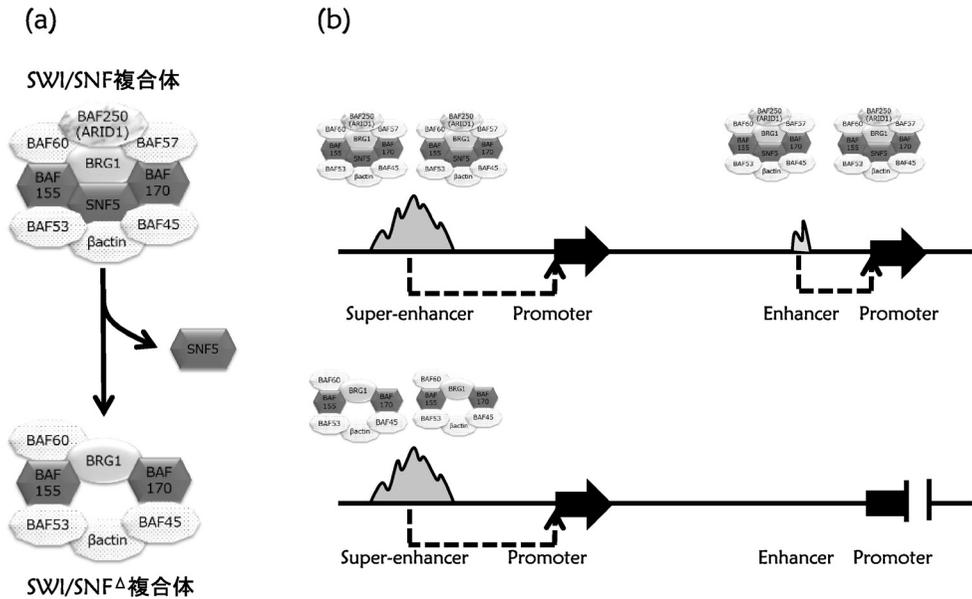


Fig.4 SWI/SNF $\Delta$ 複合体の機能として現在考えられているモデル。

(a) MRTではSWI/SNF複合体からSNF5が欠損するため、そのほかの残存サブユニットによって不完全なSWI/SNF $\Delta$ 複合体が形成されると考えられる。(b) SWI/SNF $\Delta$ 複合体はスーパーエンハンサーといわれる巨大なエンハンサー領域への機能は保持する一方で、生理的なエンハンサーに対する機能は不十分になっているものと考えられている。

くダナファーマー癌研究所の別の研究者であるKodochらのグループは、SNF5を強制発現することによって、MRT細胞ではSWI/SNF複合体のクロマチンに対する安定性が変化し、ゲノムワイドにSWI/SNF複合体のリクルートが増加することで、エンハンサー機能やH3K4me3とH3K27me3のヒストンマークを両方持つbivalentなプロモーターが新規に形成されていると報告した<sup>30)</sup>。この報告ではSNF5の結合はSWI/SNF複合体の安定性には影響がなかったとしており、先行する我々やRobertsらの報告とはこうした点で異なっている。しかしながら、SNF5が欠損しているMRTにおいてゲノムワイドにエンハンサー機能に変更されているという点は一致する。その後、Kodochらも、synovial sarcomaやMRTでSNF5、BAF60、ARID1Aを持たないnon-canonical SWI/SNF複合体を報告しており<sup>31)</sup>、不完全なSWI/SNF複合体の機能は議論が十分ではなく、引き続き今後の課題となっている。

SWI/SNF複合体がエンハンサー機能に対してどのような影響をしているのかについての詳細な報告は少ない。ここでは、inv(16)の染色体異常を有する急性骨髄性白血病(AML)における最近の報告を紹介したい。inv(16)のAMLでは16番染色体の逆位によって16p13のMYH11遺伝子と16q22のCBFB遺伝子が、CBFB-MYH11融合遺伝子を形成する<sup>32)</sup>。CBFB $\beta$ は本来RUNX1と二量体を形成し、RUNX1の機能に必須と考えられているが、融合遺伝子によって生じたCBFB $\beta$ /MYH11融合タンパクはRUNX1と結合しドミナントネガティブな効果によって、RUNX1の機能を抑制すると考えられている<sup>33)</sup>。しかし、CBFB $\beta$ /MYH11融合タンパクがRUNX1のどのような機能を抑制し、inv(16)型AMLでの悪性化に関与しているのか十分理解されていなかった。Pulikkanらは、RUNX1はMYC遺伝子のエンハンサー領域に結合しポリコム複合体を呼び込んでエンハンサー機能を抑制することで

MYCの発現を抑制しているとし、CBF  $\beta$  /MYH11融合タンパクの影響でRUNX1がMYCのエンハンサー領域に結合できず、RUNX1と相互排他的にSWI/SNF複合体がエンハンサー領域に増加しポリコム複合体を排除し、エンハンサー機能が活性化することによって、MYC遺伝子の転写が活性化するというメカニズムを報告した<sup>34)</sup>。このようにSWI/SNF複合体は、エンハンサー領域においても転写因子のリクルートメントを調節し、エンハンサー機能を制御していることを示しており、SNF5欠損によってMRT細胞ではエンハンサー機能の異常によっても、ゲノムワイドに遺伝子の転写活性の変化が起きていると考えられる。

ところで、2016年にドイツ、カナダの各グループから悪性ラブドイド腫瘍のうち脳に発生するAtypical Teratoid/Rhabdoid Tumor (ATRT)の臨床検体におけるDNAメチレーションアレイの結果等から、ATRTは3つのサブグループに分類できることが、相次いで報告され<sup>35)36)</sup>、2018年に開催されたRhabdoid Meeting (Canada, 2018)において、このsubgroupの存在に関して、世界的なコンセンサスが形成された。すなわち、①MRTはSNF5遺伝子の単一遺伝子異常という基盤の上に、MYC関連遺伝子の発現亢進したMYC subgroup、②NOTCHやGli2やPTCH2遺伝子が発現亢進するSHH-Notch subgroup、そして③転写因子MIFT、OTX2やTYR遺伝子の活性化が見られるTYR subgroupという3つのサブグループに分類される。

この現象は、SNF5欠損によってエンハンサーやプロモーター機能が改変されエピジェネティックな機序によって、それぞれの遺伝子発現のパターンを獲得していることを示唆している。ATRTの各subgroupを特徴づける遺伝子群(NOTCH, OTX2, MYC遺伝子など)がいずれも転写因子のRUNX1とも関連しながらそれぞれ機能協調しあうものであることが、これまでの

研究から浮き彫りにされており<sup>37-40)</sup>、MRTにおいてもSWI/SNF複合体の機能異常とエンハンサー機能の解析、さらにSWI/SNF複合体と転写因子との関連性に着目することによって、今後、MRTの腫瘍発生のメカニズムと病態が解明されるものと期待される。

## ま と め

非コード領域に生じた遺伝子異常によってエンハンサー領域が新たに生じるT-ALLでは分子病態が明らかになり、エンハンサー機能を抑制するCDK7阻害剤やBRD4阻害剤の効果も検討されるようになった<sup>14)41)</sup>。また、クロマチンリモデリング因子の異常によってエンハンサー活性の異常が生じるということが明らかになったMRTでは、病態解明に向けてさらなる解析が進んでいる。がんの分子病態を解明するためにはエクソン領域の遺伝子異常の解析だけではなく、非コード領域の遺伝子異常やエンハンサー領域の機能異常を解析し、その結果生じる遺伝子の発現異常を明らかにすることが重要であるといえよう。さらに、病態形成に重要な働きをしている遺伝子は、がん特異的なエンハンサーによって制御されている可能性もあり、網羅的にエンハンサー領域を解析することでがん細胞に対する新規治療標的を同定することにもつながると期待され、今後、注目すべき研究領域であるといえる。

## 謝 辞

本総説の執筆にあたり当教室プロジェクト研究員 近藤則子氏のご協力に感謝します。また、本総説の一部はJSPS科研費ならびに2016年度がんの子供を守る会、治療研究助成金を受けての成果が含まれています。

開示すべき潜在的利益相反はない。

## 文 献

- 1) Felsenfeld G, Groudine M: Controlling the double helix. *Nature* 2003; 421: 448-453.
- 2) Mundade R, Ozer HG, Wei H, et al: Role of ChIP-seq in the discovery of transcription factor binding sites, differential gene regulation mechanism, epigenetic marks and beyond. *Cell Cycle* 2014; 13: 2847-2852.
- 3) Robertson G, Hirst M, Bainbridge M, et al: Genome-wide profiles of STAT1 DNA association using chromatin immunoprecipitation and massively parallel sequencing. *Nat Methods* 2007; 4: 651-657.
- 4) Banerji J, Rusconi S, Schaffner W: Expression of a beta-globin gene is enhanced by remote SV40 DNA sequences. *Cell* 1981; 27: 299-308.
- 5) Hu Z, Tee WW: Enhancers and chromatin structures: regulatory hubs in gene expression and diseases. *Biosci Rep* 37, 2017.
- 6) Herz HM, Hu D, Shilatifard A: Enhancer malfunction in cancer. *Mol Cell* 2014; 53: 859-866.
- 7) Zabidi MA, Stark A: Regulatory Enhancer-Core-Promoter Communication via Transcription Factors and Cofactors. *Trends Genet* 2016; 32: 801-814.
- 8) Guenther MG, Levine SS, Boyer LA, et al: A chromatin landmark and transcription initiation at most promoters in human cells. *Cell* 2007, 130: 77-88.
- 9) Calo E, Wysocka J: Modification of enhancer chromatin: what, how, and why? *Mol Cell* 2013; 49: 825-837.
- 10) Heintzman ND, Hon GC, Hawkins RD, et al: Histone modifications at human enhancers reflect global cell-type-specific gene expression. *Nature* 2009; 459: 108-112.
- 11) Heintzman ND, Stuart RK, Hon G, et al: Distinct and predictive chromatin signatures of transcriptional promoters and enhancers in the human genome. *Nat Genet* 2007; 39: 311-318.
- 12) Spicuglia S, Vanhille L: Chromatin signatures of active enhancers. *Nucleus* 2012; 3: 126-131.
- 13) Hnisz D, Abraham BJ, Lee TI, et al: Super-enhancers in the control of cell identity and disease. *Cell* 2013; 155: 934-947.
- 14) Loven J, Hoke HA, Lin CY, et al: Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers. *Cell* 2013; 153: 320-334.
- 15) Sur I, Taipale J: The role of enhancers in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 483-493.
- 16) Akhtar-Zaidi B, Cowper-Sallari R, Corradin O, et al: Epigenomic enhancer profiling defines a signature of colon cancer. *Science* 2012; 336: 736-739.
- 17) Jia L, Landan G, Pomerantz M, et al: Functional enhancers at the gene-poor 8q24 cancer-linked locus. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000597.
- 18) Inaba H, Greaves M, Mullighan CG: Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381: 1943-1955.
- 19) Durinck K, Goossens S, Peirs S, et al: Novel biological insights in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol* 2015; 43: 625-639.
- 20) Mullighan CG: The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 389-396.
- 21) Look AT: Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science* 1997; 278: 1059-1064.
- 22) Belver L, Ferrando A: The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 494-507.
- 23) Bash RO, Hall S, Timmons CF, et al: Does activation of the TAL1 gene occur in a majority of patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia? A pediatric oncology group study. *Blood* 1995; 86: 666-676.
- 24) Sanda T, Lawton LN, Barrasa MI, et al: Core transcriptional regulatory circuit controlled by the TAL1 complex in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012; 22: 209-221.
- 25) Mansour MR, Abraham BJ, Anders L, et al: Oncogene regulation. An oncogenic super-enhancer formed through somatic mutation of a noncoding intergenic element. *Science* 2014, 346: 1373-1377.
- 26) Oki S, Ohta T, Shioi G, et al: ChIP-Atlas: a data-mining suite powered by full integration of public ChIP-seq data. *EMBO Rep* 19, 2018.
- 27) 葉原康通, 細井創, 奥田司: クロマチンリモデリングの異常と腫瘍発生. *京府医大誌* 2015; 124: 825-838.
- 28) Wei D, Goldfarb D, Song S, et al: SNF5/INI1 deficiency redefines chromatin remodeling complex composition during tumor development. *Mol Cancer Res* 2014; 12: 1574-1585.
- 29) Wang X, Lee RS, Alver BH, et al: SMARCB1-mediated SWI/SNF complex function is essential for enhancer regulation. *Nat Genet* 2017; 49: 289-295.

- 30) Nakayama RT, Pulice JL, Valencia AM, et al: SMARCB1 is required for widespread BAF complex-mediated activation of enhancers and bivalent promoters. *Nat Genet* 2017; 49: 1613-1623.
- 31) Michel BC, D'Avino AR, Cassel SH, et al: A non-canonical SWI/SNF complex is a synthetic lethal target in cancers driven by BAF complex perturbation. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 1410-1420.
- 32) Liu P, Tarle SA, Hajra A, et al: Fusion between transcription factor CBF beta/PEBP2 beta and a myosin heavy chain in acute myeloid leukemia. *Science* 1993; 261: 1041-1044.
- 33) Lukasik SM, Zhang L, Corpora T, et al: Altered affinity of CBF beta-SMMHC for Runx1 explains its role in leukemogenesis. *Nat Struct Biol* 2002; 9: 674-679.
- 34) Pulikkan JA, Hegde M, Ahmad HM, et al: CBFbeta-SMMHC Inhibition Triggers Apoptosis by Disrupting MYC Chromatin Dynamics in Acute Myeloid Leukemia. *Cell* 2018; 174: 172-186 e21.
- 35) Johann PD, Erkek S, Zapatka M, et al: Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors Are Comprised of Three Epigenetic Subgroups with Distinct Enhancer Landscapes. *Cancer Cell* 2016; 29: 379-393.
- 36) Torchia J, Golbourn B, Feng S, et al: Integrated (epi) -Genomic Analyses Identify Subgroup-Specific Therapeutic Targets in CNS Rhabdoid Tumors. *Cancer Cell* 2016; 30: 891-908.
- 37) Choi A, Illendula A, Pulikkan JA, et al: RUNX1 is required for oncogenic Myb and Myc enhancer activity in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; 130: 1722-1733.
- 38) Herranz D, Ambesi-Impiombato A, Palomero T, et al: A NOTCH1-driven MYC enhancer promotes T cell development, transformation and acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med* 2014; 20: 1130-1137.
- 39) Adamson DC, Shi Q, Wortham M, et al: OTX2 is critical for the maintenance and progression of Shh-independent medulloblastomas. *Cancer Res* 2010; 70: 181-191.
- 40) Muranishi Y, Terada K, Inoue T, et al: An essential role for RAX homeoprotein and NOTCH-HES signaling in Otx2 expression in embryonic retinal photoreceptor cell fate determination. *J Neurosci* 2011; 31: 16792-16807.
- 41) Christensen CL, Kwiatkowski N, Abraham BJ, et al: Targeting transcriptional addictions in small cell lung cancer with a covalent CDK7 inhibitor. *Cancer Cell* 2014; 26: 909-922.

## 著者プロフィール



栗原 康通 Yasumichi Kuwahara

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科分子生化学・講師

略歴：1996年3月 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

1996年4月 京都府立医科大学小児科学教室

1996年4月 福井愛育病院小児科 医員

2000年4月～2004年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科

2004年4月 市立福知山市民病院小児科 医長

2007年9月～2010年3月 米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校、  
ラインバーガー癌研究所博士研究員

2010年4月 京都府立医科大学小児科学教室 病院助教

2010年11月 京都府立医科大学小児科学教室 助教

2011年4月 京都府立与謝の海病院小児科 医長

2013年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学  
講師（学内）

2015年8月 現職

専門分野：クロマチンリモデリング、ラプドイド腫瘍、小児がん

- 主な業績：1. Kuwahara Y, Hosoi H, Oson S, Kita M, Iehara T, Kuroda H, Sugimoto T. Antitumor activity of gefitinib in malignant rhabdoid tumor cells in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res*, **10**: 5940-5948, 2004.
2. Gotoh T, Hosoi H, Iehara T, Kuwahara Y, Oson S, Tsuchiya K, Ohira M, Nakagawara A, Kuroda H, Sugimoto T. Prediction of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA and real-time quantitative polymerase chain reaction. *J Clin Oncol*, **23**: 5205-5210, 2005.
3. Katsumi Y, Kuwahara Y, Tamura S, Kikuchi K, Otabe O, Tsuchiya K, Iehara T, Kuroda H, Hosoi H, Sugimoto T. Trastuzumab activates allogeneic or autologous antibody-dependent cellular cytotoxicity against malignant rhabdoid tumor cells and Interleukin-2 augments the cytotoxicity. *Clin Cancer Res*, **14**: 1192-1199, 2008.
4. DelBove J, Kuwahara Y, Mora-Blanco EL, Godfrey V, Funkhouser WK, Fletcher CDM, Van Dyke T, Roberts CW, Weissman BE. Inactivation of SNF5 cooperates with p53 loss to accelerate tumor formation in snf<sup>+/-</sup>;p53<sup>+/-</sup> mice. *Mol Carcinogen*, **48**: 1139-1148, 2009.
5. Kuwahara Y, Charboneau A, Knudsen ES, Weissman BE. Reexpression of hSNF5 in malignant rhabdoid tumor cell lines causes cell cycle arrest through a p21<sup>cip1/waf1</sup>-dependent mechanism. *Cancer Res*, **70**: 1854-1865, 2010.
6. Kuwahara Y, Mora-Blanco EL, Banine F, Rogers AB, Fletcher C, Sherman LS, Roberts CW, Weissman BE. Establishment and Characterization of MRT Cell Lines from Genetically Engineered Mouse Models and the Influence of Genetic Background on Their Development. *Int J Cancer*, **132**: 2767-2777, 2013.
7. Kuwahara Y, Wei D, Durand J, Weissman BE. SNF5 reexpression in malignant rhabdoid tumors regulates transcription of target genes by recruitment of SWI/SNF complexes and RNAPII to the transcription start site of their promoters. *Mol Cancer Res*, **11**: 251-260, 2013.
8. Wei D, Goldfarb D, Song S, Cannon C, Yan F, Sakellariou-Thompson D, Emanuele M, Major MB, Weissman BE, Kuwahara Y. SNF5/INI1 deficiency redefines chromatin remodeling complex composition during tumor development. *Mol Cancer Res*, **12**: 1574-1585, 2014.
9. Kaur H, Hutt-Cabezas M, Weingart MF, Xu J, Kuwahara Y, Erdreich-Epstein A, Weissman BE, Eberhart CG, Raabe EH. The Chromatin-Modifying Protein HMG2 Promotes Atypical Teratoid/Rhabdoid Cell Tumorigenicity. *J Neuropathol Exp Neurol*, **74**: 177-185, 2015.
10. Weingart MF, Roth JJ, Hutt-Cabezas M, Busse TM, Kaur H, Price A, Maynard R, Rubens J, Taylor I, Mao XG, Xu J, Kuwahara Y, Allen SJ, Erdreich-Epstein A, Weissman BE, Orr BA, Eberhart CG, Biegel JA, Raabe EH. Disrupting LIN28 in atypical teratoid rhabdoid tumors reveals the importance of the mitogen activated protein kinase pathway as a therapeutic target. *Oncotarget*, **6**: 3165-3177, 2015.
11. Ouchi K, Kuwahara Y, Iehara T, Miyachi M, Katsumi Y, Tsuchiya K, Konishi E, Yanagisawa A, Hosoi H. A NOXA/MCL-1 Imbalance Underlies Chemoresistance of Malignant Rhabdoid Tumor Cells. *J Cell Physiol*, **231**: 1932-1940, 2016.
12. Nodomi S, Umeda K, Saïda S, Kinehara T, Hamabata T, Daifu T, Kato I, Hiramatsu H, Watanabe KI, Kuwahara Y, Iehara T, Adachi S, Konishi E, Nakahata T, Hosoi H, Heike T. CD146 is a novel marker for highly tumorigenic cells and a potential therapeutic target in malignant rhabdoid tumor. *Oncogene*, **35**: 5317-5327, 2016.
13. Iehara T, Yagyû S, Tsuchiya K, Kuwahara Y, Miyachi M, Tajiri T, Sugimoto T, Sawada T, Hosoi H. Residual tumor in cases of intermediate-risk neuroblastoma did not influence the prognosis. *Jpn J Clin Oncol*, **46**: 661-666, 2016.
14. Henssen AG, Reed C, Jiang E, Garcia HD, von Stebut J, MacArthur IC, Hundsdoerfer P, Kim JH, de Stanchina E, Kuwahara Y, Hosoi H, Ganem NJ, Dela Cruz F, Kung AL, Schulte JH, Petrini JH, Kentsis A. Therapeutic targeting of PGBD5-induced DNA repair dependency in pediatric solid tumors. *Science Translational Med*, **9**: eaam9098, 2017.
15. Kuwahara Y, Kennedy LM, Karnezis AN, Mora-Blanco EL, Rogers AB, Fletcher CD, Huntsman DG, Roberts CWM, Rathmell WK, Weissman BE. High Frequency of Ovarian Cyst Development in Vhl2B/+;Snf5 +/- Mice. *Am J Pathol*, **188**: 1510-1516, 2018.

