

<特集「がん治療における分子標的：その課題と未来展望」>

クロマチンリモデリング機構アップデートと創薬

乗原 康通*, 奥田 司*

京都府立医科大学大学院医学研究科分子生化学

Chromatin Remodeling Mechanism Update and Drug Discovery

Yasumichi Kuwahara* and Tsukasa Okuda*

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

抄 録

ATP依存性クロマチンリモデリング複合体はATPの加水分解エネルギーを利用して、動的にヌクレオソームのポジションやヒストンの構成を変化させることにより、遺伝子発現に深く関与する。大きく4つのSWI/SNF, ISWI, CHD, およびINO80ファミリーに分類され、それぞれがATPase活性を持つサブユニットを含み、さらに10個以上の複数のサブユニットより複合体は形成される。

真核生物では大きく2種類のSWI/SNF複合体の存在が知られてきたが、最近ヒトでは新たな複合体ncBAFが発見され、cBAF, PBAF, ncBAFの3種類が存在することが明らかになった。また、cBAFやPBAFとヌクレオソームとの関係性について、不明な点が多かったが、クライオ電顕の技術の進歩によって、立体構造解析が進み、疾患の病態解明への貢献が期待される。また、これらSWI/SNF複合体を構成するサブユニットに異常を持つがんや神経発達症などの報告が相次ぎ、今後、病態解明や分子標的治療の開発の観点から注目されている。本稿では、SWI/SNF複合体研究の最近の進展に焦点を当て、分子標的治療開発の現在について概説したい。

キーワード：SWI/SNF複合体, クライオ電顕, 分子標的治療。

Abstract

ATP-dependent chromatin remodeling complexes regulate gene expression by using the hydrolytic energy of ATP to dynamically change nucleosome position and histone configuration. They are classified into four major SWI/SNF, ISWI, CHD, and INO80 families, each of which contains a subunit with ATPase activity, with multiple subunits of 10 or more additional subunits forming a complex. Two major types of SWI/SNF complexes have been known to exist in eukaryotes. Recently, a new complex, ncBAF, was discovered in humans, revealing the existence of three types: cBAF, PBAF, and ncBAF. Although the positional relationship between

令和5年2月22日受付 令和5年2月22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.132.02.85

cBAF or PBAF and nucleosomes had remained unclear, cryo-EM technology has allowed us to make progress in crystal structure analysis, which is expected to contribute to the elucidation of the pathogenesis of diseases in the future. In cancer and neuro-developmental disorders, many reports have been obtained on abnormalities of the subunits composing the SWI/SNF complex, which have attracted interest from the viewpoint of elucidating pathogenesis and developing molecular-targeted therapies. In this article, we will focus on recent progress in SWI/SNF complex research and outline the current state of development of molecularly targeted therapies.

Key Words: SWI/SNF complex, cryo-EM, Molecular targeted therapy.

はじめに

転写, DNA複製, そしてDNA修復の際には, DNAと相互作用するタンパク群が, 特定の遺伝子領域にアクセスできるように, クロマチンが開かれる必要があり, クロマチン構造は絶えず変動している. ATP依存性クロマチンリモデリング複合体はATPの加水分解エネルギーを利用して, 動的にヌクレオソームのポジションやヒストンの構成を変化させることによって, 遺伝子発現を制御する¹⁾²⁾. ATP依存性クロマチンリモデリング複合体は, SWI/SNF, ISWI, CHD, およびINO80ファミリーに分類され, それぞれが特徴的なATPase活性を持つサブユニットを含み, さらに10個以上の複数のサブユニットが複合体を形成し, 遺伝子発現の多様性の維持に貢献している³⁾.

真核生物のSWI/SNF複合体ファミリーには大きく2種の複合体が存在し, 酵母ではそれぞれSWI/SNFとRSC⁴⁾⁶⁾, ショウジョウバエではBAPとPBAPと呼ばれる²⁾⁷⁾. ヒトでも, cBAF (canonical Brahma-related gene 1 associated factor) とPBAF (Polybromo-associated canonical Brahma-related gene 1 associated factor) の2種類が知られてきたが²⁾, 2018年に, ヒトではSWI/SNF複合体の別のグループ, すなわちGLTSCR1 (Glioma tumor suppressor candidate region gene 1) またはGLTSCR1L (GLTSCR1-like) およびBRD-9を特徴的に含む複合体が新規に追加同定され, ncBAF (non-canonical BAF) として報告された⁸⁾⁹⁾. これら3種類のSWI/SNF複合体は, それぞれが, 異なるアクセサリーサ

ブユニットを組み込んでおり, それぞれ特異的なゲノム標的指向性を持ち, お互い機能を分担しているとされるが, そのすべてが明らかになったわけではない. 本稿では, SWI/SNF複合体についての最新の知見を, 特に最近明らかにされた立体構造解析の最新情報とリンクさせるかたちで解説し, そのうえでがんの分子標的療法の進捗について概説したい.

cBAF PBAFの構成・構造とその機能の違い

cBAFとPBAFは, 2つの異なるATPaseサブユニット, Brahma-related gene 1 (BRG1) またはhuman Brahma (hBRM) のどちらか一方を有している. さらに, これらの複合体は, hSNF5 (SMARCB1, INI1, またはBAF47とも呼ばれる), BAF155, およびBAF170という一連の進化を超えて保存されたコアサブユニットを持ち¹⁰⁾, くわえて様々なアクセサリーサブユニットが構成されることによって, その機能的特徴が規定されるとともに, 複合体の安定化に寄与する¹¹⁾¹²⁾. 特徴的なサブユニットとして, AT-rich interactive domain-containing protein 1A (ARID1A or BAF250A) とARID1B (BAF250B), そしてDPF2はcBAF複合体のみに存在し, 他方, BAF180 (PBRM1), BAF200, そしてbromodomain-containing 7 (BRD7) はPBAF複合体に存在する (表1)¹³⁾.

BAFやPBAF複合体の立体構造解析は, その組成が不均一であることや*in vitro*での再構成が困難であることなどから, これまで達成されていなかったが, 最近のいくつかの研究により

表1 ヒトのSWI/SNF複合体と構成するサブユニット

| Complex | cBAF | PBAF | ncBAF |
|-------------------|-------------------------------|---------|-------|
| ATPase subunit | BRG1 or hBRM | | |
| Core subunit | BAF155, BAF170 | | |
| | hSNF5 (SMARCB1/INI1/BAF47) | | |
| Accessory subunit | BAF250 a, b | | |
| | | BAF200 | |
| | | BAF180 | |
| | BAF60 a, b, c | | |
| | BAF57 | | |
| | DPF2 | PHF10 | |
| | beta Actin | | |
| | BAF53 a, b | | |
| | BCL7 | | |
| | SS18 | | SS18 |
| | | BRD7 | |
| | | | BRD9 |
| | | GLTSCR1 | |

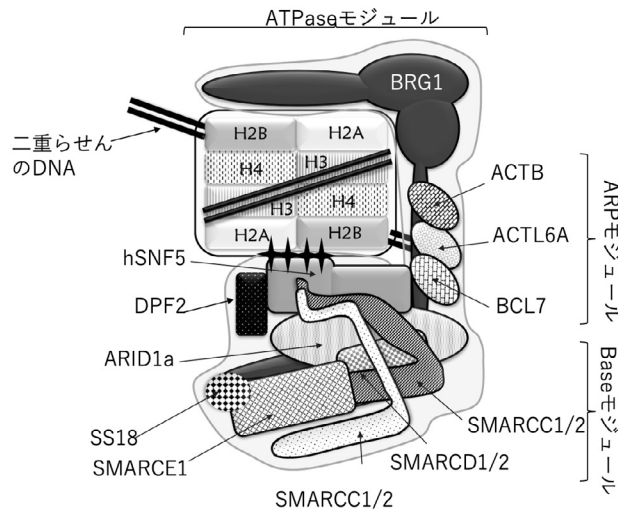


図1 cBAF複合体の構造とサブユニット構成に関する模式図

cBAF複合体（うすい灰色でかこんである）は、ATPaseモジュール、ARP（アクチン関連タンパク質）モジュール、およびベースモジュールから構成されていることを示す。ATPaseモジュールはBRG-1のC末端ドメイン（黒）、baseモジュールはhSNF5（灰色）と他のサブユニットから構成されている。また、BRG-1のN末端ドメインとアクチン分子などのサブユニットからなるARPモジュールが、ATPaseモジュールとベースモジュールをつなぐ機能を担っている。ヌクレオソームは、図のようにATPaseモジュールとベースモジュールのhSNF5で挟まれていると推定される。ヌクレオソームコア（NCP）は、図のようにヒストン8量体とDNAで構成されている。黒のアスタリスクは酸性パッチを介したヒストンH2A/2BとhSNF5との関係を示している。

立体構造が明らかにされ、機能に関連する新しい知見が得られている^{14,16)}。He Sらは¹⁴⁾、ATPaseサブユニットであるBRG1と9つのサブユニットからなるヒトのcBAF複合体を再構成した。精製したBAF複合体はヌクレオソームスライド活性を示し、ヌクレオソームコア粒子(NCP)と一体化することが示された。さらに、BAF-NCP複合体(約1.2MDa)の立体構造は、クライオ電子顕微鏡で解析された。cBAF複合体はヌクレオソームを挟むように逆C字型をとり(図1)、ATPaseモジュール、APR(the actin-related protein)モジュール、そしてBaseモジュールの3つのモジュールで構成されている¹⁴⁾¹⁵⁾。BRG1のC末端側の大部分(521-1647残基)はATPaseモジュールを形成し、ATPase活性を持つドメインがヌクレオソームDNAに部分的に巻き付いた状態でヌクレオソームと相互配位している。ARPモジュール内では、BRG1のヘリカーゼ-SANT関連領域(HSA; アミノ酸残基446から520)がACTL6A(BAF53A)と β アクチン(ACTB)とで形成されるヘテロ二量体と結合する。加えてその近傍にBCL7ファミリーが結合する。続いて、BRG-1のpreHSA(アミノ酸残基350から445)にARID1aとDPF2が結合し、さらにhSNF5(BAF47, SMARCB1, またはINI1)がヌクレオソームの底に当たる部分にパッキングするように位置し、BAF155, BAF170, BAF57, BAF60a/b, SS18が組み込まれることで、Baseモジュールが形成される。hSNF5はC末端側のリジンなどの塩基性のアミノ酸が、ヒストン8量体のなかのH2A/H2Bの酸性アミノ酸によって構成される酸性パッチ領域を通じてヌクレオソームと相互作用しており、この相互作用こそがクロマチンリモデリング機構の本体に関与している¹⁷⁾。

PBAFについても、2022年になってその構造が明らかにされた¹⁶⁾。BRG-1やAPRモジュールはcBAFと同様の構造である。Baseモジュール(PBAFの構造解析を行った著者らは、substrate recruitment module: SRMとよんでいる)も、5つのhSNF5, BAF60A, BAF57, BAF155, BAF170は共通している。ところが、PBAF特異

的なARID2とPHF10は、ARID2のN末端のaridドメインを介して相互作用している。cBAFではそれらに相当するサブユニットは、それぞれARID1aとDPF2であるが、ARID1aはPHF10とは相互作用できず、それぞれ代替できないところはPBAFの特異性となっている。また、PBAF特異的なBAF180(PBRM1), BRD7¹⁸⁾とPHF10はヒストンテイルを認識することができ、サブモジュールを形成してBaseモジュールを構成することが明らかになった。

cBAFとPBAFは、転写の活性化に関わるアセチル化ヒストンH3K27(H3K27ac)を持つ領域に頻繁に局在し、転写因子と協力してオープンクロマチン状態を確立している¹⁹⁾²⁰⁾。この活性は、ポリコムリプレッサー複合体(PRC), 特にPRC2が、その酵素活性を持つサブユニットであるEnhancer of zeste homolog 2(EZH2)によって生じる、抑制的なトリメチル化ヒストンH3K27(H3K27me3)と拮抗的に作用していると考えられている²¹⁾。また、cBAFはエンハンサーに最も強く結合しながら、プロモーター領域とも結合しているが、PBAFは主にプロモーター領域に結合するというモデルが考えられている²⁰⁾²²⁾。このようにcBAFとPBAFは転写に関するプロモーターやエンハンサー領域を中心に局在し、クロマチン構造変化に寄与することで遺伝子発現を制御している。

ncBAFの構成と機能

ncBAF複合体は、ATPaseドメインとしてBRG1を持っており、ACTL6A(BAF53A)と β アクチン(ACTB)が形成するヘテロ二量体が結合しており、SS18も存在することからBAFに近い構造をとっていることが推測される⁹⁾。しかし、hSNF5やBAF57といったcBAFに存在するコアサブユニットを持たず、BAF155やBAF60はあるがBAF170をもたない複合体である(表1)¹³⁾。また、GLTSCR1またはGLTSCR 1LやBRD9もこの複合体に含まれる。クライオ電顕での立体構造の解析結果は現在のところ報告されていないが、今後の検討が待たれるところである。ncBAFに特異的な、GLTSCR1は19q13.33に座

位していることが知られ、グリオーマにおいて染色体19q腕の対立遺伝子欠失が頻繁に起こることから、グリオーマ腫瘍抑制候補領域遺伝子として報告された²³⁾。GLTSCR1の両アレルのノックアウトマウスは、心臓の形成に異常をきたし、胎生致死のようである (unpublished open date : DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2349295/v1>) が、その機能は十分理解されていない。BRD9については、ヒストンなどのタンパク質のアセチル化リジン残基を選択的に認識するプロモドメインを持つタンパクであり、近年BRD9と急性骨髄性白血病などのがん疾患との関連が注目を集め、BRD9阻害剤も創薬されている²⁴⁾²⁵⁾。ncBAF複合体は、ゲノムDNAのChIP解析ではプロモーターや、エンハンサー領域には局在していない一方で、DNA構造の維持に重要な役割を果たすことが知られているCTCF配列モチーフに特異的に局在することが明らかにされ、CTCFのChIP-seqの結果からも、CTCFと強く選択的に共局在することがわかっている⁹⁾。このことから、ncBAFはCTCFとともにクロマチンのループ構造の構成に関与している可能性が指摘されている。

SWI/SNFのサブユニット異常と疾患

SWI/SNFファミリー複合体のサブユニットをコードする遺伝子の異常は、ヒトの様々な疾患と関連性を持つことが報告されている (表2)。

たとえばヒトがんの約20%でSWI/SNFサブユニットの変異が認められているが²⁶⁾、SWI/SNF複合体の最初の異常は、1998年に悪性ラブラドイド腫瘍 (MRT) に関連して発見されたhSNF5をコードする遺伝子の変異であった²⁷⁾。MRT以外のがんでもhSNF5の発現異常を持つ例が報告されており、Cribriform neuroepithelial tumor (CRINET)²⁸⁾、epithelioid sarcoma²⁹⁾ およびrenal medullary carcinoma³⁰⁾ では、両方の対立遺伝子が不活性化されている。家族性Schwannomatosisでは、その約45%においてhSNF5遺伝子の不活性化が起こっていることも知られている³¹⁾。BRG-1については肺がん³²⁾、髄芽腫³³⁾ や膵がん³⁴⁾、卵巣小細胞がんのhyper-

carcemictype (SCCOHT)³⁵⁾、さらに悪性ラブラドイド腫瘍³⁶⁾でも変異が見られる。ARID1aの異常は卵巣明細胞腺癌³⁷⁾、肝細胞癌³⁸⁾、膀胱がん³⁹⁾、胃がん⁴⁰⁾、膵がん⁴¹⁾、大腸がん⁴²⁾、神経芽腫⁴³⁾、Endometrioid carcinoma⁴⁴⁾、パーキットリンパ腫⁴⁵⁾と幅広いがん種で数多く報告されている。また、BAF180は腎がん⁴⁶⁾や肺がん⁴⁷⁾に、ARID2は悪性黒色腫⁴⁸⁾や肝細胞がん³⁸⁾や肺がん⁴⁹⁾に変異が報告されている (表2)。

さらにSWI/SNF複合体の異常は、腫瘍性疾患だけではなく、いくつかの神経発達症および知的障害症候群でも変異がみられることが報告されている。たとえばコフィン・シリリス症候群 (Coffin-Siris syndrome: CSS) は、古典的には、第5指と他の指の末節骨または爪の無形成か低形成、さまざまな程度の知的発達遅滞、特有の顔貌、そして筋緊張低下などによって特徴づけられる症候群であるが⁵⁰⁾、この疾患では、ARID1a、ARID1b、ARID2、BRG1、hSNF5、あるいはBAF57の異常が報告されている⁵¹⁾⁵²⁾。CSSでみられるhSNF5の異常は、C末端側のリジンやアルギニンといった塩基性のアミノ酸をコードする塩基配列にフレームシフト変異が生じ、C末端側が欠失するものである¹⁷⁾。これらのアミノ酸は、前述のように立体構造上、ヒストンH2AやH2Bの酸性アミノ酸と酸性パッチを形成していることが知られており、C末端欠失によって、ヒストン八量体との関係性が変化し、クロマチンリモデリング機構に異常をきたしていることが推定されている。さらに、自閉スペクトラム症患者のエクソーム解析により、BAF155、BAF170、BAF180、またはARID1bのcBAFなどPBAF複合体構成要素に変異があることが明らかにされた⁵³⁾⁵⁴⁾。こうした臨床解析からは、SWI/SNF複合体は、神経系の発生にも深く関与しており、その異常の結果として知的発達の遅れなどの脳機能の症状がもたらされるものと考えられる¹⁷⁾。このようにSWI/SNF複合体のサブユニットの異常は、がんだけでなく、神経発達症などの疾患の原因として注目されるようになり、病態形成のメカニズムの解明の「手掛かり」になることが期待される重要な因子といえる (表2)。

表2 SWI/SNF複合体のサブユニットの異常と疾患

| Subunit | Aliases | Cancer | Neuro-developmental disorder |
|---------|---------|---|---|
| BAF250A | ARID1A | Ovarian, Hepatocellular, Bladder, Gastric, Pancreatic, Colon, Lung, Neuroblastoma, Endometrioid, Burkitt lymphoma | Coffin-Siris syndrome |
| BAF250B | ARID1B | Melanoma, Neuroblastoma, Hepatocellular, Liver, Pancreatic, Ovarian clear cell carcinoma | Coffin-Siris syndrome Autism Spectrum disorder |
| BAF200 | ARID2 | Melanoma, Hepatocellular, Pancreatic, Non-small-cell lung cancer | Coffin-Siris syndrome |
| BAF180 | PBRM1 | Renal cell carcinoma, Breast, Gastric, Pancreatic | Autism Spectrum disorder |
| BAF155 | SMARCC1 | Urothelial cancer, Renal cell carcinoma, Gastric adeno carcinoma | Autism Spectrum disorder |
| BAF170 | SMARCC2 | Urothelial cancer, Non-small-cell lung cancer, Gastric adeno carcinoma | Autism Spectrum disorder |
| BRM | SMARCA2 | Lung, Colon, Breast | Coffin-Siris syndrome |
| BRG1 | SMARCA4 | Lung, Medulloblastoma, Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT), Rhabdoid tumor | Coffin-Siris syndrome |
| hSNF5 | SMARCB1 | Rhabdoid tumor, Epithelioid sarcomas, Renal medullary carcinomas, Familial schwannomatosis | Coffin-Siris syndrome |
| BAF57 | SMARCE1 | Spinal meningioma | |
| BRD7 | | Breast | |

SWI/SNF複合体の 治療標的としての意義

これまで記述してきた通り、SWI/SNF複合体の異常はさまざまながんや神経疾患などの発症や病態に関与するのであるが、では、SWI/SNF複合体の構成要素はどのくらい治療標的としての可能性が見込まれるのか、あるいは有望なのか、以下に議論を展開したい。

1: SWI/SNF複合体の標的遺伝子がコードする 標的分子に対する分子標的療法

SWI/SNF複合体のサブユニットの異常によって、複数の遺伝子の発現が変化する。そのような変化する遺伝子の中には、疾患の発生や病態形成に重要な遺伝子が含まれており、そういっ

た、いわばSWI/SNF複合体の標的となる遺伝子にコードされるタンパクを標的とする薬剤は、疾患の治療に利用することが期待できる。

たとえば、MRT細胞ではhSNF5の欠損によって、1) サイクリンD1の増加⁵⁵⁾、p16^{INK4}およびp21^{CIP1/WAF1}の発現抑制により細胞周期の進行を促進させる⁵⁶⁾、2) アポトーシスの誘導に必要なNOXAの発現抑制により、薬剤感受性が低下している⁵⁷⁾、4) 細胞遊走を活性化させるRhoA活性の上昇により細胞移動を活性化する⁵⁸⁾、5) 細胞の増殖や分化に寄与するHedgehog-Gli経路を活性化する⁵⁹⁾、6) ポリコム遺伝子EZH2の発現を上昇させ、H3K27-トリメチル化によりポリコム標的遺伝子の発現を抑制する²¹⁾、7) 細胞生存に必要なAurora kinase Aの異常な過剰発現を引き起こす、そして⁸⁾ EGF受容体の下流のシ

グナルを増強して増殖に関与する⁶⁰⁾、などを生じることが知られている。こういった標的分子に対しては、すでに複数の薬剤が開発されている(図2)。

三酸化ヒ素(As₂O₃)は、ソニックヘッジホッグ経路を活性化するGli1を抑制することにより、*in vitro*およびマウス異種移植モデルでMRT細胞の増殖を抑制することが報告されている⁶¹⁾。Alisertib(MLN8237)は、Aurora A kinaseの選択的低分子阻害剤であり、*in vitro*および*in vivo*のMRTモデルで抗腫瘍活性を示すとともに、4例の脳原発のラブドイド腫瘍の症例に使用され、有効性が報告されている⁶²⁾。また、選択的なEZH2阻害剤による、MRTへの有効性が*in vitro*と*in vivo*で示されているが⁶³⁾、最近では、EZH1とEZH2両方を阻害する薬剤もMRTに有効であることが示され⁶⁴⁾、日本国内でも難治性・治療不応性になったラブドイド腫瘍症例に臨床試験が行われている。EGFRキナーゼ阻害

剤と抗HER2剤の有効性は肺がんなどでは実証済みであるが、MRTでも有効性について報告されている⁶⁵⁾⁶⁶⁾。CDK4/6阻害剤であるRibociclib、PalbociclibもMRTに有効であることが期待され、phase1の臨床試験が行われ治療抵抗性になったMRTの治療から導入が検討されている⁶⁷⁾⁶⁸⁾。アポトーシスに関連するNOXAについては、NOXAによって抑制されるBcl-2ファミリーの一つであるMcl-1の阻害剤(TW37)がMRT細胞に対してドキシソルビシンと相乗効果が示されている⁶⁹⁾。興味深いことに、新規HDAC阻害剤であるOBP-801がMRTの抑制に有効であることが報告されたが、この効果はOBP-801によるNOXA発現の回復に起因するものであった⁷⁰⁾。このことは、hSNF5欠損によって変化するNOXA-Mcl-1経路の機能は、MRTの病態形成に重要である可能性を示している(図2)。

さらに、hSNF5欠損のMRTでみられる事象は、ARID1aに変異を持つ腫瘍でも見られる。例

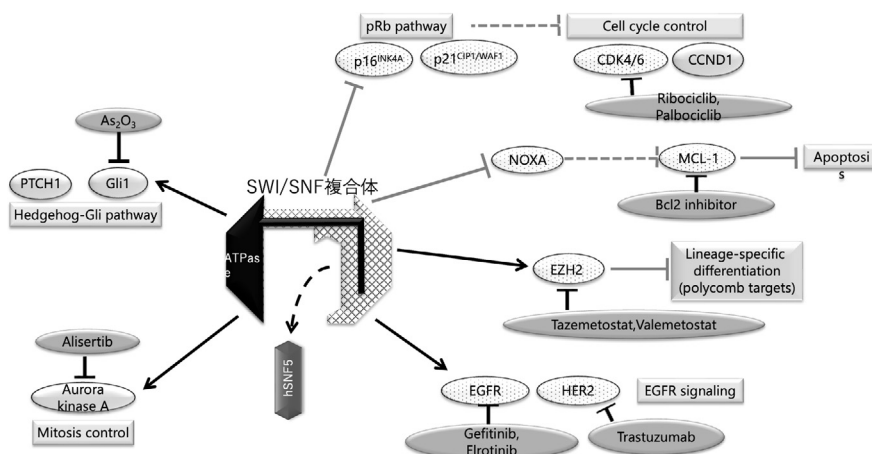


図2 MRT細胞におけるSWI/SNF複合体の下流にある治療標的分子

hSNF5の欠損は、様々な標的経路(うすい灰色のボックスで示す)の制御を変更する。矢印は経路が活性化していることを、Tバーは経路が抑制的であることを示す。破線は、本来あるべき効果が抑制されていることを示す。これらの標的分子に対する有効性が期待される薬剤候補を濃い灰色の楕円で示した。標的遺伝子は楕円で示した。ドットの楕円は我々が報告してきた標的を示している。RibociclibとPalbociclibは、CDK4とCDK6の特異的な阻害剤である。Tazemetostatは選択的EZH2阻害剤、ValemetostatはEZH1と2のデュアル阻害剤である。Alisertibは、選択的なオーロラA阻害剤である。GefitinibとElrotinibは、上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤であり、Trastuzumabは、HER-2に対するヒト化モノクローナル抗体である。As₂O₃, arsenic trioxide; CDK, cyclin-dependent kinase; CCND1, cyclin D1; EGFR, epidermal growth factor receptor; HER2, human epidermal growth factor type-2; PTCH1, patched-1.

えば、膀胱癌ではクロマチン修飾因子の変異が多く、ARID1aを不活性化する変異を持つ膀胱がんの細胞では、cBAFの機能不全をきたし、対抗するEZH2を含むPRC2の経路が亢進しており、患者由来の異種移植片を含む*in vitro*と*in vivo*のデータにおいて、ARID1a変異体腫瘍がARID1a野生型の腫瘍よりもEZH2阻害剤に感受性が高くなるという³⁹⁾。このように、SWI/SNF複合体のサブユニットにおける変異によって、亢進した経路を阻害するという戦略は、多種多様ながんに対する共通した治療戦略として期待できる。

2: SWI/SNFのサブユニットの機能を阻害する薬剤

SWI/SNF複合体の構成成分に変異がはいることで、cBAFやPBAF、ncBAFの均衡が崩れる¹⁹⁾²²⁾。崩れた均衡は遺伝子発現状態を変化させ、結果としてSWI/SNF複合体の機能が亢進した状態となった細胞には、その阻害剤の有効性が期待できる。また、変異が入っていなくても、例えば急性骨髄性白血病(AML)では、shRNAスクリーニングを用いた実験によって、白血病細胞の中にはその生存がBRG1に依存するものがあることが観察されている⁷¹⁾。このように特定のSWI/SNF複合体への依存度が高い腫瘍には、有効な標的となる可能性があると考えられる。

また、MRTではhSNF5欠損による影響で、不完全なcBAFやPBAFが存在することが指摘されており、それらが遺伝子発現によく影響を与えるとされている¹²⁾¹⁹⁾。一方で、hSNF5を持たないncBAFは正常に存在しており、MRT細胞はncBAFへの依存性が高いことが想定されている。実際、プロモドメインを持つBRD9に対する阻害剤が開発され、MRT細胞株でBRD9阻害剤を添加すると細胞死を誘導することが示され、

有望な治療薬の候補である¹¹⁾。さらに、BRG1/BRMの低分子阻害が開発され、BRG1やBRMに変異を持つがん細胞での有効性も報告されているが⁷¹⁾、SWI/SNF複合体は正常な細胞でも、重要な機能を持つ因子であり生体では有害事象を引き起こす可能性も考慮され、今後の臨床データの蓄積が必要である。

ま と め

SWI/SNF複合体について、最近明らかになった立体構造解析の結果と、近年新規に認識されたncBAFについて述べるとともに、SWI/SNF複合体の構成サブユニットに対する分子標的治療の可能性について解説した。今後さらに詳細な立体構造解析が進むとその機能制御に関しても有用な知見が集積されるものと予想されることから、今後ヒストンテイルとの関係性などが明らかにされることで、クロマチン構造を変動させる普遍的メカニズムがさらに詳細に可視化されることが期待される。そうしたデータを手掛かりに、Chromatin immunoprecipitation-sequencing (ChIP-seq) や ATAC-seq など生化学的な手法を融合することで、クロマチン構造制御を介した遺伝子発現機構の全貌が解明されると期待できる。

今後、様々な疾患でのSWI/SNF複合体の異常とその機能解析研究は、新たな分子標的治療の開発につながる重要で喫緊の医学研究課題といえる。

謝 辞

本総説の執筆にあたって当教室所属メンバー各位のご協力に感謝する。著者らの活動はJSPS 科研費JP22K07941(乗原)と同JP22K08483(奥田)の支援をうけている。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Cairns B. R. Chromatin remodeling: insights and intrigue from single-molecule studies. *Nat Struct Mol Biol*, 14: 989-996., 2007.
- 2) Tang L., Nogales E., Ciferri C. Structure and function of SWI/SNF chromatin remodeling complexes and mechanistic implications for transcription. *Prog Biophys Mol Biol*, 102: 122-128. doi: 110.1016/j.pbiomolbio.2010.1005.1001. Epub 2010 May 1020., 2010.
- 3) Clapier C. R., Iwasa J., Cairns B. R., Peterson C. L. Mechanisms of action and regulation of ATP-dependent chromatin-remodelling complexes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 18: 407-422, 2017.
- 4) Cairns B. R., Kim Y. J., Sayre M. H., Laurent B. C., Kornberg R. D. A multisubunit complex containing the SWI1/ADR6, SWI2/SNF2, SWI3, SNF5, and SNF6 gene products isolated from yeast. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91: 1950-1954, 1994.
- 5) Smith C. L., Horowitz-Scherer R., Flanagan J. F., Woodcock C. L., Peterson C. L. Structural analysis of the yeast SWI/SNF chromatin remodeling complex. *Nat Struct Biol*, 10: 141-145, 2003.
- 6) Peterson C. L., Herskowitz I. Characterization of the yeast SWI1, SWI2, and SWI3 genes, which encode a global activator of transcription. *Cell*, 68: 573-583, 1992.
- 7) Tamkun J. W., Deuring R., Scott M. P., Kissinger M., Pattatucci A. M., Kaufman T. C., Kennison J. A. brahma: a regulator of Drosophila homeotic genes structurally related to the yeast transcriptional activator SNF2/SWI2. *Cell*, 68: 561-572, 1992.
- 8) Alpsy A., Dykhuizen E. C. Glioma tumor suppressor candidate region gene 1 (GLTSCR1) and its paralog GLTSCR1-like form SWI/SNF chromatin remodeling subcomplexes. *J Biol Chem*, 293: 3892-3903, 2018.
- 9) Michel B. C., D'Avino A. R., Cassel S. H., Mashtalir N., McKenzie Z. M., McBride M. J., Valencia A. M., Zhou Q., Bocker M., Soares L. M. M., Pan J., Remillard D. I., Lareau C. A., Zullo H. J., Fortoul N., Gray N. S., Bradner J. E., Chan H. M., Kadoch C. A non-canonical SWI/SNF complex is a synthetic lethal target in cancers driven by BAF complex perturbation. *Nat Cell Biol*, 20: 1410-1420, 2018.
- 10) Weissman B., Knudsen K. E. Hijacking the chromatin remodeling machinery: impact of SWI/SNF perturbations in cancer. *Cancer Res*, 69: 8223-8230, 2009.
- 11) Helming K. C., Wang X., Roberts C. W. Vulnerabilities of mutant SWI/SNF complexes in cancer. *Cancer Cell*, 26: 309-317, 2014.
- 12) Wei D., Goldfarb D., Song S., Cannon C., Yan F., Sakellariou-Thompson D., Emanuele M., Major M. B., Weissman B. E., Kuwahara Y. SNF5/INI1 deficiency redefines chromatin remodeling complex composition during tumor development. *Mol Cancer Res*, 12: 1574-1585, 2014.
- 13) Mashtalir N., D'Avino A. R., Michel B. C., Luo J., Pan J., Otto J. E., Zullo H. J., McKenzie Z. M., Kubiak R. L., St Pierre R., Valencia A. M., Poynter S. J., Cassel S. H., Ranish J. A., Kadoch C. Modular Organization and Assembly of SWI/SNF Family Chromatin Remodeling Complexes. *Cell*, 175: 1272-1288.e1220, 2018.
- 14) He S., Wu Z., Tian Y., Yu Z., Yu J., Wang X., Li J., Liu B., Xu Y. Structure of nucleosome-bound human BAF complex. *Science*, 367: 875-881, 2020.
- 15) Mashtalir N., Suzuki H., Farrell D. P., Sankar A., Luo J., Filipovski M., D'Avino A. R., St Pierre R., Valencia A. M., Onikubo T., Roeder R. G., Han Y., He Y., Ranish J. A., DiMaio F., Walz T., Kadoch C. A Structural Model of the Endogenous Human BAF Complex Informs Disease Mechanisms. *Cell*, 183: 802-817.e824, 2020.
- 16) Yuan J., Chen K., Zhang W., Chen Z. Structure of human chromatin-remodelling PBAF complex bound to a nucleosome. *Nature*, 605: 166-171, 2022.
- 17) Valencia A. M., Collings C. K., Dao H. T., St Pierre R., Cheng Y. C., Huang J., Sun Z. Y., Seo H. S., Mashtalir N., Comstock D. E., Bolonduro O., Vangos N. E., Yeoh Z. C., Dornon M. K., Hermawan C., Barrett L., Dhe-Paganon S., Woolf C. J., Muir T. W., Kadoch C. Recurrent SMARCB1 Mutations Reveal a Nucleosome Acidic Patch Interaction Site That Potentiates mSWI/SNF Complex Chromatin Remodeling. *Cell*, 179: 1342-1356.e1323, 2019.
- 18) Kaeser M. D., Aslanian A., Dong M. Q., Yates J. R., 3rd, Emerson B. M. BRD7, a novel PBAF-specific SWI/SNF subunit, is required for target gene activation and repression in embryonic stem cells. *J Biol Chem*, 283: 32254-32263, 2008.
- 19) Wang X., Lee R. S., Alver B. H., Haswell J. R., Wang S., Mieczkowski J., Drier Y., Gillespie S. M., Archer T. C., Wu J. N., Tzvetkov E. P., Troisi E. C., Pomeroy S. L.,

- Biegel J. A., Tolstorukov M. Y., Bernstein B. E., Park P. J., Roberts C. W. SMARCB1-mediated SWI/SNF complex function is essential for enhancer regulation. *Nat Genet*, 49: 289-295, 2017.
- 20) Nakayama R. T., Pulice J. L., Valencia A. M., McBride M. J., McKenzie Z. M., Gillespie M. A., Ku W. L., Teng M., Cui K., Williams R. T., Cassel S. H., Qing H., Widmer C. J., Demetri G. D., Irizarry R. A., Zhao K., Ranish J. A., Kadoch C. SMARCB1 is required for widespread BAF complex-mediated activation of enhancers and bivalent promoters. *Nat Genet*, 49: 1613-1623, 2017.
- 21) Wilson B. G., Wang X., Shen X., McKenna E. S., Lemieux M. E., Cho Y. J., Koellhoffer E. C., Pomeroy S. L., Orkin S. H., Roberts C. W. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell*, 18: 316-328, 2010.
- 22) Carcamo S., Nguyen C. B., Grossi E., Filipescu D., Alpsy A., Dhiman A., Sun D., Narang S., Imig J., Martin T. C., Parsons R., Aifantis I., Tsirigos A., Aguirre-Ghiso J. A., Dykhuizen E. C., Hasson D., Bernstein E. Altered BAF occupancy and transcription factor dynamics in PBAF-deficient melanoma. *Cell Rep*, 39: 110637, 2022.
- 23) Smith J. S., Tachibana I., Pohl U., Lee H. K., Thanarajasingam U., Portier B. P., Ueki K., Ramaswamy S., Billings S. J., Mohrenweiser H. W., Louis D. N., Jenkins R. B. A transcript map of the chromosome 19q-arm glioma tumor suppressor region. *Genomics*, 64: 44-50, 2000.
- 24) Weisberg E., Chowdhury B., Meng C., Case A. E., Ni W., Garg S., Sattler M., Azab A. K., Sun J., Muz B., Sanchez D., Toure A., Stone R. M., Galinsky I., Winer E., Gleim S., Gkountela S., Kedves A., Harrington E., Abrams T., Zoller T., Vaupel A., Manley P., Faller M., Chung B., Chen X., Busenhardt P., Stephan C., Calkins K., Bonenfant D., Thoma C. R., Forrester W., Griffin J. D. BRD9 degraders as chemosensitizers in acute leukemia and multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 12: 110, 2022.
- 25) Zhou L., Yao Q., Li H., Chen J. Targeting BRD9 by I-BRD9 efficiently inhibits growth of acute myeloid leukemia cells. *Transl Cancer Res*, 10: 3364-3372, 2021.
- 26) Kadoch C., Hargreaves D. C., Hodges C., Elias L., Ho L., Ranish J., Crabtree G. R. Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy. *Nat Genet*, 45: 592-601, 2013.
- 27) Versteeg I., Sevenet N., Lange J., Rousseau-Merck M. F., Ambros P., Handgretinger R., Aurias A., Delattre O. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature*, 394: 203-206, 1998.
- 28) Johann P. D., Hovestadt V., Thomas C., Jeibmann A., Heß K., Bens S., Oyen F., Hawkins C., Pierson C. R., Aldape K., Kim S. P., Widing E., Sumerauer D., Hauser P., van Landeghem F., Ryzhova M., Korshunov A., Capper D., Jones D. T. W., Pfister S. M., Schneppenheim R., Siebert R., Paulus W., Frühwald M. C., Kool M., Hasselblatt M. Cribriform neuroepithelial tumor: molecular characterization of a SMARCB1-deficient non-rhabdoid tumor with favorable long-term outcome. *Brain Pathol*, 27: 411-418, 2017.
- 29) Le Loarer F., Zhang L., Fletcher C. D., Ribeiro A., Singer S., Italiano A., Neuville A., Houlier A., Chibon F., Coindre J. M., Antonescu C. R. Consistent SMARCB1 homozygous deletions in epithelioid sarcoma and in a subset of myoepithelial carcinomas can be reliably detected by FISH in archival material. *Genes Chromosomes Cancer*, 53: 475-486, 2014.
- 30) Calderaro J., Masliah-Planchon J., Richer W., Maillot L., Maille P., Mansuy L., Bastien C., de la Taille A., Boussion H., Charpy C., Jourdain A., Bléchet C., Pierron G., Gentien D., Choudat L., Tournigand C., Delattre O., Allory Y., Bourdeaut F. Balanced Translocations Disrupting SMARCB1 Are Hallmark Recurrent Genetic Alterations in Renal Medullary Carcinomas. *Eur Urol*, 69: 1055-1061, 2016.
- 31) Smith M. J., Wallace A. J., Bowers N. L., Eaton H., Evans D. G. SMARCB1 mutations in schwannomatosis and genotype correlations with rhabdoid tumors. *Cancer Genet*, 207: 373-378, 2014.
- 32) Schoenfeld A. J., Bandlamudi C., Lavery J. A., Montecalvo J., Namakydoust A., Rizvi H., Egger J., Concepcion C. P., Paul S., Arcila M. E., Daneshbod Y., Chang J., Sauter J. L., Beras A., Ladanyi M., Jacks T., Rudin C. M., Taylor B. S., Donoghue M. T. A., Heller G., Hellmann M. D., Rekhman N., Riely G. J. The Genomic Landscape of SMARCA4 Alterations and Associations with Outcomes in Patients with Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, 26: 5701-5708, 2020.
- 33) Northcott P. A., Buchhalter I., Morrissy A. S., Hovestadt V., Weischenfeldt J., Ehrenberger T., Gröbner S., Segura-Wang M., Zichner T., Rudneva V. A., Warnatz H. J., Sidiropoulos N., Phillips A. H.,

- Schumacher S., Kleinheinz K., Waszak S. M., Erkek S., Jones D. T. W., Worst B. C., Kool M., Zpatka M., Jäger N., Chavez L., Hutter B., Bieg M., Paramasivam N., Heinold M., Gu Z., Ishaque N., Jäger-Schmidt C., Imbusch C. D., Jugold A., Hübschmann D., Risch T., Amstislavskiy V., Gonzalez F. G. R., Weber U. D., Wolf S., Robinson G. W., Zhou X., Wu G., Finkelstein D., Liu Y., Cavalli F. M. G., Luu B., Ramaswamy V., Wu X., Koster J., Ryzhova M., Cho Y. J., Pomeroy S. L., Herold-Mende C., Schuhmann M., Ebinger M., Liao L. M., Mora J., McLendon R. E., Jabado N., Kumabe T., Chuah E., Ma Y., Moore R. A., Mungall A. J., Mungall K. L., Thiessen N., Tse K., Wong T., Jones S. J. M., Witt O., Milde T., Von Deimling A., Capper D., Korshunov A., Yaspo M. L., Kriwacki R., Gajjar A., Zhang J., Beroukhi R., Fraenkel E., Korbel J. O., Brors B., Schlesner M., Eils R., Marra M. A., Pfister S. M., Taylor M. D., Lichter P. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature*, 547: 311-317, 2017.
- 34) Botta G. P., Kato S., Patel H., Fanta P., Lee S., Okamura R., Kurzrock R. SWI/SNF complex alterations as a biomarker of immunotherapy efficacy in pancreatic cancer. *JCI Insight*, 6, 2021.
- 35) Ramos P., Karnezis A. N., Craig D. W., Sekulic A., Russell M. L., Hendricks W. P., Corneveaux J. J., Barrett M. T., Shumansky K., Yang Y., Shah S. P., Prentice L. M., Marra M. A., Kiefer J., Zismann V. L., McEachron T. A., Salhia B., Prat J., D'Angelo E., Clarke B. A., Pressey J. G., Farley J. H., Anthony S. P., Roden R. B., Cunliffe H. E., Huntsman D. G., Trent J. M. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in SMARCA4. *Nat Genet*, 46: 427-429, 2014.
- 36) Schneppenheim R., Fruhwald M. C., Gesk S., Hasselblatt M., Jeibmann A., Kordes U., Kreuz M., Leuschner I., Martin Subero J. I., Obser T., Oyen F., Vater I., Siebert R. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet*, 86: 279-284, 2010.
- 37) Wiegand K. C., Shah S. P., Al-Agha O. M., Zhao Y., Tse K., Zeng T., Senz J., McConechy M. K., Anglesio M. S., Kalloger S. E., Yang W., Heravi-Moussavi A., Giuliany R., Chow C., Fee J., Zayed A., Prentice L., Melnyk N., Turashvili G., Delaney A. D., Madore J., Yip S., McPherson A. W., Ha G., Bell L., Fereday S., Tam A., Galletta L., Tonin P. N., Provencher D., Miller D., Jones S. J., Moore R. A., Morin G. B., Oloumi A., Boyd N., Aparicio S. A., Shih Ie M., Mes-Masson A. M., Bowtell D. D., Hirst M., Gilks B., Marra M. A., Huntsman D. G. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*, 363: 1532-1543, 2010.
- 38) Fujimoto A., Totoki Y., Abe T., Boroevich K. A., Hosoda F., Nguyen H. H., Aoki M., Hosono N., Kubo M., Miya F., Arai Y., Takahashi H., Shirakihara T., Nagasaki M., Shibuya T., Nakano K., Watanabe-Makino K., Tanaka H., Nakamura H., Kusuda J., Ojima H., Shimada K., Okusaka T., Ueno M., Shigekawa Y., Kawakami Y., Arihiro K., Ohdan H., Gotoh K., Ishikawa O., Ariizumi S., Yamamoto M., Yamada T., Chayama K., Kosuge T., Yamaue H., Kamatani N., Miyano S., Nakagama H., Nakamura Y., Tsunoda T., Shibata T., Nakagawa H. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet*, 44: 760-764, 2012.
- 39) Rehman H., Chandrashekar D. S., Balabhadrapatruni C., Nepal S., Balasubramanya S. A. H., Shelton A. K., Skinner K. R., Ma A. H., Rao T., Agarwal S., Eich M. L., Robinson A. D., Naik G., Manne U., Netto G. J., Miller C. R., Pan C. X., Sonpavde G., Varambally S., Ferguson J. E., 3rd. ARID1A-deficient bladder cancer is dependent on PI3K signaling and sensitive to EZH2 and PI3K inhibitors. *JCI Insight*, 7, 2022.
- 40) Abe H., Maeda D., Hino R., Otake Y., Isogai M., Ushiku A. S., Matsusaka K., Kunita A., Ushiku T., Uozaki H., Tateishi Y., Hishima T., Iwasaki Y., Ishikawa S., Fukayama M. ARID1A expression loss in gastric cancer: pathway-dependent roles with and without Epstein-Barr virus infection and microsatellite instability. *Virchows Arch*, 461: 367-377, 2012.
- 41) Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell*, 32: 185-203.e113, 2017.
- 42) Johnson R. M., Qu X., Lin C. F., Huw L. Y., Venkatanarayan A., Sokol E., Ou F. S., Ihuegbu N., Zill O. A., Kabbarah O., Wang L., Bourgon R., de Sousa E. Melo F., Bolen C., Daemen A., Venook A. P., Innocenti F., Lenz H. J., Bais C. ARID1A mutations confer intrinsic and acquired resistance to cetuximab treatment in colorectal cancer. *Nat Commun*, 13: 5478, 2022.
- 43) Sausen M., Leary R. J., Jones S., Wu J., Reynolds C. P., Liu X., Blackford A., Parmigiani G., Diaz L. A., Jr., Papadopoulos N., Vogelstein B., Kinzler K. W., Velculescu V. E., Hogarty M. D. Integrated genomic

- analyses identify ARID1A and ARID1B alterations in the childhood cancer neuroblastoma. *Nat Genet*, 45: 12-17, 2013.
- 44) McConechy M. K., Ding J., Cheang M. C., Wiegand K., Senz J., Tone A., Yang W., Prentice L., Tse K., Zeng T., McDonald H., Schmidt A. P., Mutch D. G., McAlpine J. N., Hirst M., Shah S. P., Lee C. H., Goodfellow P. J., Gilks C. B., Huntsman D. G. Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. *J Pathol*, 228: 20-30, 2012.
- 45) Love C., Sun Z., Jima D., Li G., Zhang J., Miles R., Richards K. L., Dunphy C. H., Choi W. W., Srivastava G., Lugar P. L., Rizzieri D. A., Lagoo A. S., Bernal-Mizrachi L., Mann K. P., Flowers C. R., Naresh K. N., Evens A. M., Chadburn A., Gordon L. I., Czader M. B., Gill J. I., Hsi E. D., Greenough A., Moffitt A. B., McKinney M., Banerjee A., Gruber V., Levy S., Dunson D. B., Dave S. S. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat Genet*, 44: 1321-1325, 2012.
- 46) Varela I., Tarpey P., Raine K., Huang D., Ong C. K., Stephens P., Davies H., Jones D., Lin M. L., Teague J., Bignell G., Butler A., Cho J., Dalgliesh G. L., Galappaththige D., Greenman C., Hardy C., Jia M., Latimer C., Lau K. W., Marshall J., McLaren S., Menzies A., Mudie L., Stebbings L., Largaespada D. A., Wessels L. F., Richard S., Kahnski R. J., Anema J., Tuveson D. A., Perez-Mancera P. A., Mustonen V., Fischer A., Adams D. J., Rust A., Chan-on W., Subimerb C., Dykema K., Furge K., Campbell P. J., Teh B. T., Stratton M. R., Futreal P. A. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature*, 469: 539-542, 2011.
- 47) Xia W., Nagase S., Montia A. G., Kalachikov S. M., Keniry M., Su T., Memeo L., Hibshoosh H., Parsons R. BAF180 is a critical regulator of p21 induction and a tumor suppressor mutated in breast cancer. *Cancer Res*, 68: 1667-1674, 2008.
- 48) Fukumoto T., Lin J., Fatkhutdinov N., Liu P., Somasundaram R., Herlyn M., Zhang R., Nishigori C. ARID2 Deficiency Correlates with the Response to Immune Checkpoint Blockade in Melanoma. *J Invest Dermatol*, 141: 1564-1572.e1564, 2021.
- 49) Zhu G., Shi R., Li Y., Zhang Z., Xu S., Chen C., Cao P., Zhang H., Liu M., Pan Z., Liu H., Chen J. ARID1A, ARID1B, and ARID2 Mutations Serve as Potential Biomarkers for Immune Checkpoint Blockade in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Immunol*, 12: 670040, 2021.
- 50) Schrier Vergano S., Santen G., Wieczorek D., Wollnik B., Matsumoto N., Dearth M. A. Coffin-Siris Syndrome. *GeneReviews* (®), Adam M. P., Everman D. B., Mirzaa G. M., Pagon R. A., Wallace S. E., Bean L. J. H., Gripp K. W., Amemiya A. University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved. Seattle (WA) 1993.
- 51) Tsurusaki Y., Okamoto N., Ohashi H., Mizuno S., Matsumoto N., Makita Y., Fukuda M., Isidor B., Perrier J., Aggarwal S., Dalal A. B., Al-Kindy A., Liebelt J., Mowat D., Nakashima M., Saito H., Miyake N., Matsumoto N. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet*, 85: 548-554, 2014.
- 52) Bramswig N. C., Caluseriu O., Lüdecke H. J., Bolduc F. V., Noel N. C., Wieland T., Surowy H. M., Christen H. J., Engels H., Strom T. M., Wieczorek D. Heterozygosity for ARID2 loss-of-function mutations in individuals with a Coffin-Siris syndrome-like phenotype. *Hum Genet*, 136: 297-305, 2017.
- 53) O'Roak B. J., Vives L., Girirajan S., Karakoc E., Krumm N., Coe B. P., Levy R., Ko A., Lee C., Smith J. D., Turner E. H., Stanaway I. B., Vernot B., Malig M., Baker C., Reilly B., Akey J. M., Borenstein E., Rieder M. J., Nickerson D. A., Bernier R., Shendure J., Eichler E. E. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*, 485: 246-250, 2012.
- 54) Neale B. M., Kou Y., Liu L., Ma'ayan A., Samocha K. E., Sabo A., Lin C. F., Stevens C., Wang L. S., Makarov V., Polak P., Yoon S., Maguire J., Crawford E. L., Campbell N. G., Geller E. T., Valladares O., Schafer C., Liu H., Zhao T., Cai G., Lihm J., Dannenfels R., Jabado O., Peralta Z., Nagaswamy U., Muzny D., Reid J. G., Newsham I., Wu Y., Lewis L., Han Y., Voight B. F., Lim E., Rossin E., Kirby A., Flannick J., Fromer M., Shakir K., Fennell T., Garimella K., Banks E., Poplin R., Gabriel S., DePristo M., Wimbish J. R., Boone B. E., Levy S. E., Betancur C., Sunyaev S., Boerwinkle E., Buxbaum J. D., Cook E. H., Jr., Devlin B., Gibbs R. A., Roeder K., Schellenberg G. D., Sutcliffe J. S., Daly M. J. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*, 485: 242-245, 2012.
- 55) Zhang Z. K., Davies K. P., Allen J., Zhu L., Pestell R. G., Zagzag D., Kalpana G. V. Cell cycle arrest and repression of cyclin D1 transcription by INI1/hSNF5.

- Mol Cell Biol, 22: 5975-5988, 2002.
- 56) Kuwahara Y., Charboneau A., Knudsen E. S., Weissman B. E. Reexpression of hSNF5 in malignant rhabdoid tumor cell lines causes cell cycle arrest through a p21 (CIP1/WAF1)-dependent mechanism. *Cancer Res*, 70: 1854-1865, 2010.
 - 57) Kuwahara Y., Wei D., Durand J., Weissman B. E. 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.
 - 58) Caramel J., Quignon F., Delattre O. RhoA-dependent regulation of cell migration by the tumor suppressor hSNF5/INI1. *Cancer Res*, 68: 6154-6161, 2008.
 - 59) Jagani Z., Mora-Blanco E. L., Sansam C. G., McKenna E. S., Wilson B., Chen D., Klekota J., Tamayo P., Nguyen P. T., Tolstorukov M., Park P. J., Cho Y. J., Hsiao K., Buonamici S., Pomeroy S. L., Mesirov J. P., Ruffner H., Bouwmeester T., Luchansky S. J., Murtie J., Kelleher J. F., Warmuth M., Sellers W. R., Roberts C. W., Dorsch M. Loss of the tumor suppressor Snf5 leads to aberrant activation of the Hedgehog-Gli pathway. *Nat Med*, 16: 1429-1433, 2010.
 - 60) Darr J., Klochendler A., Isaac S., Geiger T., Eden A. Phosphoproteomic analysis reveals Smarcb1 dependent EGFR signaling in Malignant Rhabdoid tumor cells. *Mol Cancer*, 14: 167, 2015.
 - 61) Kerl K., Moreno N., Holsten T., Ahlfeld J., Mertins J., Hotfilder M., Kool M., Bartelheim K., Schleicher S., Handgretinger R., Schuller U., Meisterernst M., Fruhwald M. C. Arsenic trioxide inhibits tumor cell growth in malignant rhabdoid tumors in vitro and in vivo by targeting overexpressed Gli1. *Int J Cancer*, 135: 989-995, 2014.
 - 62) Wetmore C., Boyett J., Li S., Lin T., Bendel A., Gajjar A., Orr B. A. Alisertib is active as single agent in recurrent atypical teratoid rhabdoid tumors in 4 children. *Neuro Oncol*, 17: 882-888, 2015.
 - 63) Knutson S. K., Warholic N. M., Wigle T. J., Klaus C. R., Allain C. J., Raimondi A., Porter Scott M., Chesworth R., Moyer M. P., Copeland R. A., Richon V. M., Pollock R. M., Kuntz K. W., Keilhack H. Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110: 7922-7927, 2013.
 - 64) Shinohara H., Sawado R., Nakagawa M., Hattori A., Yamagata K., Tauchi K., Ito J., Kuwahara Y., Okuda T., Ogawa C., Kitabayashi I. Dual targeting of EZH1 and EZH2 for the treatment of malignant rhabdoid tumors. *Mol Ther Oncolytics*, 27: 14-25, 2022.
 - 65) Kuwahara Y., Hosoi H., Osone 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.
 - 66) 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.
 - 67) Katsumi Y., Iehara T., Miyachi M., Yagyu S., Tsubai-Shimizu S., Kikuchi K., Tamura S., Kuwahara Y., Tsuchiya K., Kuroda H., Sugimoto T., Houghton P. J., Hosoi H. Sensitivity of malignant rhabdoid tumor cell lines to PD 0332991 is inversely correlated with p16 expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 413: 62-68, 2011.
 - 68) Georger B., Bourdeaut F., DuBois S. G., Fischer M., Geller J. I., Gottardo N. G., Marabelle A., Pearson A. D. J., Modak S., Cash T., Robinson G. W., Motta M., Matano A., Bhansali S. G., Dobson J. R., Parasuraman S., Chi S. N. A Phase I Study of the CDK4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Pediatric Patients with Malignant Rhabdoid Tumors, Neuroblastoma, and Other Solid Tumors. *Clin Cancer Res*, 23: 2433-2441, 2017.
 - 69) 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.
 - 70) Sugimoto Y., Katsumi Y., Iehara T., Kaneda D., Tomoyasu C., Ouchi K., Yoshida H., Miyachi M., Yagyu S., Kikuchi K., Tsuchiya K., Kuwahara Y., Sakai T., Hosoi H. The Novel Histone Deacetylase Inhibitor, OBP-801, Induces Apoptosis in Rhabdoid Tumors by Releasing the Silencing of NOXA. *Mol Cancer Ther*, 19: 1992-2000, 2020.
 - 71) Rago F., Rodrigues L. U., Bonney M., Sprouffske K., Kurth E., Elliott G., Ambrose J., Aspesi P., Oborski J., Chen J. T., McDonald E. R., Mapa F. A., Ruddy D. A., Kauffmann A., Abrams T., Bhang H. C., Jagani Z. Exquisite Sensitivity to Dual BRG1/BRM ATPase Inhibitors Reveals Broad SWI/SNF Dependencies in

Acute Myeloid Leukemia. *Mol Cancer Res*, 20: 361-372, 2022.

著者プロフィール



乗原 康通 Yasumichi Kuwahara

所属・職：京都府立医科大学 分子生化学・准教授
 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
 1997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 京都府立医科大学小児科講師（学内）
 2015年8月 京都府立医科大学分子生化学 講師
 2022年7月 現職

専門分野：クロマチンリモデリング、SWI/SNF複合体、ラブドイド腫瘍

- 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. 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.
3. Kuwahara Y, Charboneau A, Knudsen ES, Weissman BE. Reexpression of hSNF5 in malignant rhabdoid tumor cell lines causes cell cycle arrest through a p21^{cip1/waf1}-dependent mechanism. *Cancer Res* **70**: 1854-1865, 2010.
4. 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**: 2767-77, 2013.
5. 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**: 251-60, 2013.
6. 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**: 1574-85, 2014.
7. 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**: 1932-40, 2016.
8. 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 PGDB5-induced DNA repair dependency in pediatric solid tumors. *Science Translational Med.* **9**: eaam9098, 2017.
9. 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 *Vhl*^{2b/+};*Snf5*^{-/-} Mice. *Am J Pathol* **188**: 1510-1516, 2018.
10. Sugimoto Y, Katsumi Y, Iehara T, Kaneda D, Tomoyasu C, Ouchi K, Yoshida H, Miyachi M, Yagyu S, Kikuchi K, Tsuchiya K, Kuwahara Y, Sakai T, Hosoi H. The novel histone deacetylase inhibitor OBP-801 induces apoptosis in rhabdoid tumors by releasing the silencing of NOXA. *Mol Cancer Ther* **19**: 1992-2000, 2020.
11. Kuwahara Y, Iehara T, Ichise E, Katsumi Y, Ouchi K, Tsuchiya K, Miyachi M, Konishi E, Sasajima H, Nakamura S, Fumino S, Tajiri T, Johann PD, Frühwald MC, Yoshida T, Okuda T, Hosoi H. Novel two MRT cell lines established from multiple sites of a synchronous MRT patient. *Anticancer Research* **40**: 6159-6170, 2020.
12. Haruta M, Arai Y, Okita H, Tanaka Y, Takimoto T, Kamijo T, Oue T, Souzaki R, Taguchi T, Kuwahara Y, Chin M, Nakadate H, Hiyama E, Ishida Y, Koshinaga T, Kaneko Y. Frequent breakpoints of focal deletion and uniparental disomy in 22q11.1 or 11.2 segmental duplication region reveal distinct tumorigenesis in rhabdoid tumor of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer* **60**: 546-558, 2021.
13. Yoshida Y, Yamasaki K, Tadagaki K, Kuwahara Y, Matsumoto A, Sofovici A, Kondo N, Sakai T, Okuda T. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand is a novel transcriptional target of runt-related transcription factor 1. *Int J Oncol* **60**: 6, 2022.
14. Matsumoto A, Yoshida Y, Shima T, Yamasaki K, Tadagaki K, Kondo N, Kuwahara Y, Zhang DE, Okuda T. C11orf21, a novel RUNX1 target gene, is down-regulated by RUNX1-ETO. *BBA Advances* **2**: 100047, 2022.
15. Shinohara H, Sawado R, Nakagawa M, Hattori A, Yamagata K, Tauchi K, Ito J, Kuwahara Y, Okuda T, Ogawa C, Kitabayashi I. Dual targeting of EZH1 and EZH2 for the treatment of malignant rhabdoid tumors. *Mol Ther Oncolytics* **27**: 14-25, 2022.

