

総 説

小児がんのトランスレーショナルリサーチ

細 井 創

京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学*

Translational research in pediatric cancer

Hajime Hosoi

Department of Pediatrics,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

小児がんの治療成績は、近年、集学的・層別化治療の進歩により、目覚しく改善したが、特定のがん種、亜型、病期によっては、現在も予後が不良なままのものが残されている。これら難治性小児がんを的確に診断することが必要であるが、その治療成績は、従来の化学療法の強化という戦略のみではもはや改善は得られなくなっており、今後は、各々のがん種の病態解明に基づく特異性の高い、新しい治療薬や治療法の開発が望まれている。現在も生存率が50%未満の小児がんのうち、1) *MYCN* 癌遺伝子増幅のある神経芽腫 (neuroblastoma) の血清診断法の有用性、腫瘍細胞の *DCR2* 遺伝子メチル化の意義とその血清診断の可能性、2) 悪性横紋筋様腫瘍 (malignant rhabdoid tumor) に対する gefitinib および trastuzumab の分子標的治療薬としての可能性、3) 胞巣型横紋筋肉腫 (alveolar rhabdomyosarcoma) に発現するキメラ遺伝子 *PAX3-FKHR* の機能的・病態的意義とその下流標的候補 mTOR, MEK, CDK2/cyclin E, CDK4,6/cyclin D の各々の特異的阻害薬の分子標的治療薬としての可能性、について最近の我々の研究を紹介した。

キーワード：小児がん、遺伝子診断、分子標的治療薬。

Abstract

Recent multimodal, risk-adopted therapy for patients with pediatric cancer has achieved remarkable improvement in survival. However, there are still some groups of patients who have not yet experienced any improvement in outcome. Therefore, other approaches or introduction of a new promising agent for this group of patients is warranted. The aim of our research is to develop new effective agents for these patients and new techniques to easily identify this group of patients. Here we review our recent studies on 1) detection of *MYCN* gene amplification or *DCR2* gene methylation in serum of patients with neuroblastoma, 2) the basic research of gefitinib and trastuzumab as new promising agents for malignant rhabdoid tumors, and 3) a potential molecular targeted therapy against terminal effectors downstream of the *PAX3-FKHR* fusion gene that is specifically expressed in alveolar rhabdomyosarcoma.

Key Words: Neuroblastoma, *MYCN*, Malignant rhabdoid tumor, Alveolar rhabdomyosarcoma, *PAX3-FKHR*.

はじめに

小児がんは、抗がん剤や放射線に感受性がある腫瘍が多く、近年の集学的治療の進歩により、全体ではその患者の生存率は約70%にまで改善してきた。しかし、その生存率は、がんの種類やその亜型、病期により異なり、小児がんは現在もわが国の1~15歳の病死順位の第一位を占める疾患である¹⁾。

現在も生存率が50%未満の小児がんには、*MLL* 遺伝子再構成陽性の乳児急性リンパ性白血病あるいはフィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病(約35%)、*MYCN* 癌遺伝子の増幅のある進行(4期)神経芽腫(30~40%)、悪性横紋筋様腫瘍 malignant rhabdoid tumor; *MRT* (約25%)、進行(IV期)肝芽腫(約40%)、進行(IV期)ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(20~30%)、高リスク群横紋筋肉腫(約30%)らが挙げられる。本稿では、これら難治性小児がんのうち、1) *MYCN* 癌遺伝子の増幅のある神経芽腫、2) 癌抑制遺伝子 *IN11* の異常のある悪性横紋筋様腫瘍、3) キメラ遺伝子 *PAX3-FKHR* の発現する胞巣型横紋筋肉腫について、患児の予後改善を目指した我々の最近の研究の概要を紹介する。

MYCN 癌遺伝子増幅と神経芽腫

神経芽腫の予後因子としては、1) *INSS* 分類に基づく病期(Stage 4は予後不良)、2) *MYCN* 癌遺伝子(増幅のある腫瘍例は予後不良)、3) 年齢(1歳以上は予後不良)、4) 発生部位、5) 染色体、6) 組織分類があげられる²⁾。本腫瘍が代謝するカテコラミンの代謝産物(VMA, HVA)を生後6か月児の尿中に検出するスクリーニング法(乳児神経芽腫マス・スクリーニング; 以下、マス)が、わが国で最初に開始され³⁾、世界でも追試された⁴⁾⁵⁾が、1) マスによる乳児期発見例の増加に対応した幼児期以降例の減少がな

い、2) 早期例(病期 I, II, IV s)の増加に対応した進行例の減少がない、3) 全体の死亡率の低下が見られない、などが問題とされるようになった。わが国では、マス発見例を無治療で経過観察する試みがなされたが、結果は、1) 腫瘍消失20.7%、2) 腫瘍ありのまま観察中52.4%、3) 腫瘍増大や腫瘍マーカー上昇、両親の希望らにより腫瘍摘出したもの26.8%と、すべてのマス発見例が治療不必要な予後良好例との結論には至らなかったが⁶⁾、2004年、マスは休止されるに至った。

我々は、わが国のマス発見例を含む乳児神経芽腫1734例の*MYCN* 癌遺伝子増幅の頻度とその予後について解析し、頻度は約1.7%と低いものの、その生存率は10倍以上の増幅のある例では30%あまりと不良であるとの結果を得た(図1)⁷⁾。そこで、我々は、患者末梢血中に遊離する腫瘍由来DNAを利用し、患者血清から腫瘍の*MYCN* 癌遺伝子増幅を定量的に検出する方法を考案し、わが国の神経芽腫87例の腫瘍と血清での検討でその一致性を確認した⁸⁾。本診断法は、1) 腫瘍摘出手術や生検手術前に(あるいは手術なしに)悪性度を診断できる、2) 治療開始後も経時的に治療効果の判定指標とできる、などの臨床的意義があり、現在、わが国の神経芽腫全国スタディへの採用が検討されており、また米國小児がん研究グループ(Children Oncology Group; COG)の検体バンク検体を用いた大規模な検証が行われつつある。今後、神経芽腫層別化治療のための非侵襲的な国際標準的診断法となると期待される。

一方、近年、*MYCN* 癌遺伝子非増幅例にも予後不良な一群が存在することが経験的に知られるようになってきているが、最近、我々は、エピジェネティックな異常としての*DCR2* 遺伝子のプロモーター領域の異常メチル化の有無が、*MYCN* 癌遺伝子非増幅の神経芽腫例の予後因子となることを見出し、さらにこれを患者血清

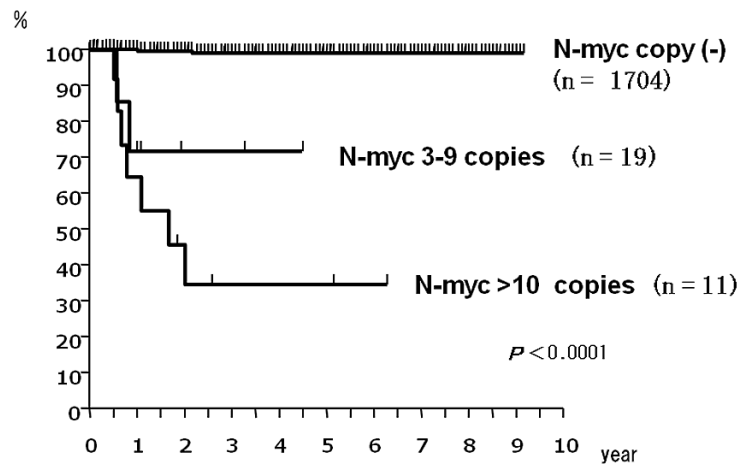


図1 我が国の乳児神経芽腫患者の生存率と腫瘍のMYCN (N-myc) 癌遺伝子増幅コピー数との関係

我が国の乳児神経芽腫患者1734例中、MYCN (N-myc) 癌遺伝子の増幅のない例 (n=1704)、3~9コピー例 (n=19)、10コピー以上例 (n=11) 間の生存率は、有意差をもち、増幅数に相関して不良となった。(Br J Cancer. 2006; 94: 1510-1515)

で診断する方法を確立した⁹⁾ (図2)。DCR2は、TRAIL受容体のスーパーファミリーの一つである。DR4/5などのTRAIL受容体は、最近、そのリガンドによる刺激により、下流のNFκBの活性化による細胞増殖とアポトーシスの抑制に機能する可能性が報告されており、細胞内ドメインを持たないDCR2がこれらTRAIL受容体ファミリー作用に対し拮抗的に働いて、腫瘍細胞の増殖抑制とアポトーシスの誘導に機能していると推察される。DCR2のメチル化は、腫瘍細胞の増殖促進とアポトーシスの抑制に働いているのかもしれない。

悪性横紋筋様腫瘍

Malignant Rhabdoid Tumor (MRT)

MRTは、乳児期に発症する高悪性度の急速進行性腫瘍であり、6ヶ月未満例の4年生存率は8.8%と極めて不良である。腎、脳、肝、胸壁、四肢などあらゆる部位から発生し、容易に血行性転移するが、現行の化学療法には抵抗性であることが多く、新規治療法の開発・導入が急務とされている¹⁰⁾。

我々は、MRTには、上皮細胞増殖因子受容体

epidermal growth factor receptor (EGFR) が発現していること (図3)、EGFRのチロシンキナーゼ抑制薬であるgefitinib (商品名イレッサ) がMRT細胞の増殖を有意に抑制することをヌードマウス移植ヒトMRT細胞の系で明らかにした¹¹⁾。また、Her-2受容体抗体のtrastuzumab (商品名ハーセプチン) が、MRT細胞に対する抗体依存性細胞障害活性を増強し、腫瘍細胞死を誘導することを、患者腫瘍より樹立した細胞株とその患者の自家リンパ球を用いて*in vitro*で証明した¹²⁾。

MRTは、生物学的に、癌抑制遺伝子と考えられる*hSNF5/INI1* 遺伝子の欠損・変異が特徴的にあることが知られている¹³⁾。*hSNF5/INI1*は、細胞周期進行に必須なサイクリンD1/サイクリン依存性キナーゼ4/6 (CDK4/6) 複合体活性を抑制するp16INK4aの発現を高め、サイクリンD1の発現を抑制する機能があり、MRTではその欠失あるいは機能低下により、サイクリンD1/サイクリン依存性キナーゼ4/6 (CDK4/6) 複合体の活性が異常亢進し、細胞周期進行、すなわち細胞増殖が無秩序に亢進していると考えられる。我々は最近開発されたCDK4/6特異的抑

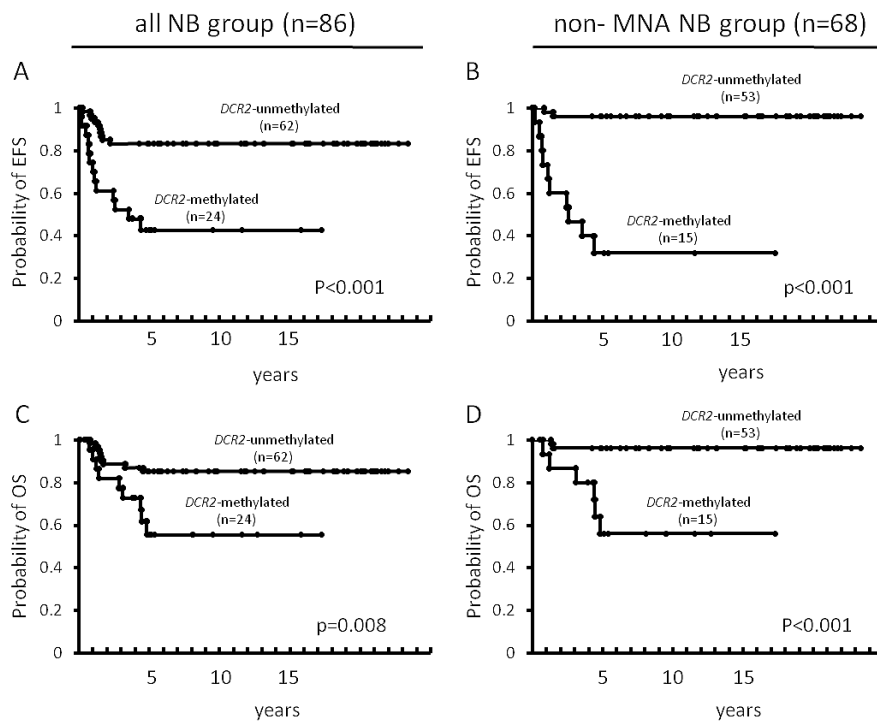


図2 *DCR2* 遺伝子のメチル化状態と神経芽腫自験例の予後

無再発生存率 (EFS) においても、全生存率 (OS) においても、*DCR2* 遺伝子のメチル化を認める例の予後は有意に不良であったが、その差はとくに *MYCN* 癌遺伝子の非増幅例 non-*MYCN* amplified (non-MNA) (B, D) で著明であった。(Clin Cancer Res 2008; 14(21), In Printing)

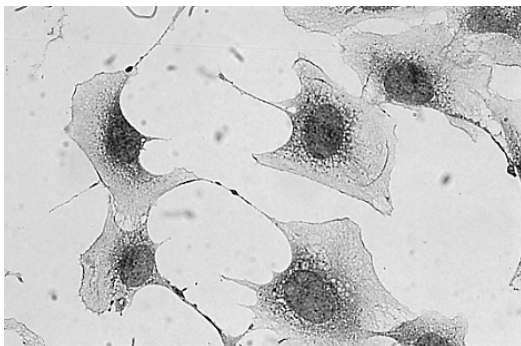


図3 mTORの細胞内局在

mTORのアミノ末端11アミノ酸残基230~240 (KPQWYRHTFEE)を認識するよう作成したマウスモノクローナル抗体26E3を用いたヒト胞巣型横紋筋肉腫細胞 Rh30の免疫染色(ABC法)では、mTORは主に核内に認められた。

制薬 PD0332991 が、MRT 細胞の増殖を低濃度で抑制することを見出しており、その詳細な機構について現在検討中である。

PAX3-FKHRを発現する 胞巣型横紋筋肉腫

1. 予後不良組織型亜型

横紋筋肉腫は、外科・放射線・化学療法らによる集学的治療の進歩によって治療成績の改善した小児がんの代表である。1970年代の初めにわずか25%に満たなかった治療率は、1990年代には70%以上に改善した。しかし、その2大組織型のうち、胞巣型の予後は、ここ四半世紀改善が見られていない。初回手術が生検のみに終わった場合を例にとると、遠隔転移がない場合も、その3年無病生存率は、1970年代の54%から1990年代の49%とやや低下こそすれ、

ここ 30 年間改善がみられないのが現状である。従って、胞巣型横紋筋肉腫には新しい抗がん剤の開発が期待されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

2. ラパマイシンの標的蛋白 mTOR

イースター島土壌から抽出された真菌代謝産物が、抗原刺激を受けた T 細胞の増殖を抑制することがわかり、新しい免疫抑制剤として、ラパマイシン Rapamycin (Rap) と名づけられた¹⁶⁾。我々は、Rap が 1 ng/ml という低濃度で胞巣型横紋筋肉腫細胞の増殖を抑制することを見出した。そこで、Rap の生体内標的蛋白 mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) のモノクローナル抗体を産生して、その細胞内局在が胞巣型横紋筋肉腫細胞では核にあること (図 3)¹⁷⁾、その機能が、mRNA が複雑な 5' 側非翻訳領域 (5' untranslated region; 5'UTR) をもつ一群の遺伝子群 (多くは増殖関連遺伝子) の蛋白合成に必須の翻訳開始因子複合体の一つ eIF-4E に結合して複合体形成を阻害する翻訳開始抑制因子 4E-BP1 (PHAS-1) をリン酸化して eIF-4E との結合能を失活させるセリン/スレオニン・キナーゼであることを解明した¹⁸⁾。それまでは、遺伝子の発現制御はもっぱら転写レベルで行われて

いると考えられており、本研究では転写後 (翻訳) レベルの機能を明らかにした (図 4)。5'UTR をもつ遺伝子には、c-myc, cyclin D1, ornithine decarboxylase などがあげられるが、最近、低酸素誘導因子 Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) もその一つであることが報告された¹⁹⁾。HIF-1 α は、低酸素濃度下の生体内で誘導され、血管内皮細胞成長因子 vascular endothelial cell growth factor (VEGF) を誘導して、血管新生に働くことが知られており、通常酸素濃度下では、フォン・ヒッペル・リンドー von Hippel-Lindau (VHL) 蛋白の結合により、ユビキチン分解を受けている。VHL 遺伝子の異常を病因としている常染色体性優性遺伝病フォン・ヒッペル・リンドー病 von Hippel-Lindau disease では、眼底や小脳、副腎などに血管腫が多発することが知られている。近年、VHL の欠失のある腎癌では、Rap の抗がん剤としての有効性が報告された²⁰⁾。mTOR は、1) 蛋白翻訳開始機能の他にも、2) G1 細胞周期進行²¹⁾、3) 細胞生存 (アポトーシスの抑制)²²⁾²³⁾、4) 分化 (筋発生)²⁴⁾ など、多彩な機能を有しており、胞巣型横紋筋肉腫や腎癌の新しい分子標的治療薬となる

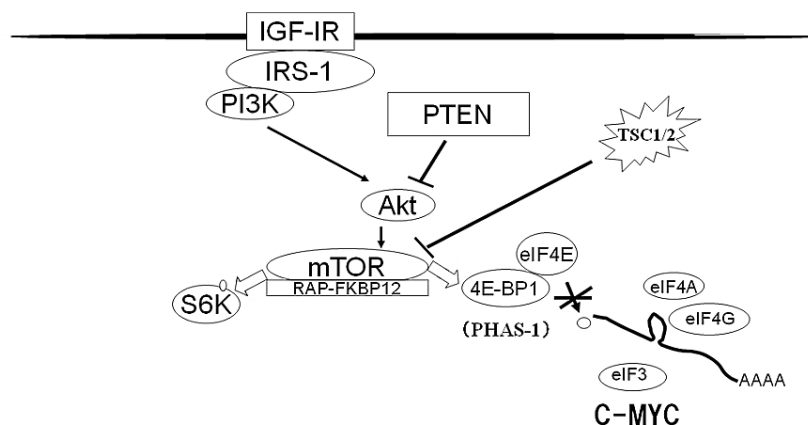


図 4 ラパマイシンの生体内標的蛋白 mTOR の翻訳開始機能とラパマイシンの作用機構

mTOR は、翻訳開始因子複合体の一つ eIF4E に結合して翻訳開始因子複合体の形成を阻害する 4E-BP1 をリン酸化して、eIF4E との結合から解放し、翻訳開始因子複合体の形成を促進して、mRNA から蛋白の翻訳を促進する蛋白キナーゼであった。このような翻訳開始因子複合体に翻訳開始を依存する蛋白は、c-myc, cyclin D などの特定の増殖関連遺伝子産物である。ラパマイシンは mTOR に特異的に結合して、そのキナーゼ能を抑制する。

可能性が期待されている。

3. キメラ遺伝子 *PAX3-FKHR*

近年、胞巣型横紋筋肉腫の約85%には特徴的なキメラ遺伝子 *PAX3-FKHR* の発現があり、本キメラ遺伝子が発現する横紋筋肉腫の予後が極めて不良であることが明らかとなった²⁵⁾。最近、我々は、キメラ遺伝子 *PAX3-FKHR* の融合部位に特異的な siRNA をデザインし、*PAX3-FKHR* を発現する胞巣型横紋筋肉腫細胞から、本キメラ遺伝子のみを選択的にノックダウンすることに成功した²⁶⁾。その結果、1) 細胞増殖の抑制 (G1 細胞周期進行の抑制)、2) hepatocyte growth factor (HGF) 受容体である c-Met の発現低下と腫瘍細胞の運動能の低下、3) 筋分化制御遺伝子 myogenin の発現増加と筋特異的蛋白 (desmin, myosin heavy chain) を発現する筋線維様細胞の誘導がみられた。このことから、本キメラ遺伝子は、胞巣型横紋筋肉腫において、1) 増殖能促進、2) 運動能促進、3) 分

化の抑制の、少なくとも3種の悪性形質に関与していることが判明した (図5)。我々は、胞巣型横紋筋肉腫の増殖は、過剰発現している insulin-like growth factor -1 (IGF-I) 受容体下流の mTOR 細胞内シグナル路に依存していることを明らかにしていたが²⁰⁾、腫瘍の浸潤・転移能を反映する細胞運動能については、c-Met 下流の Ras-Raf-ERK 細胞内シグナル路、とくに ERK2 のリン酸化に依存していること、MEK 抑制薬 U0126 がその運動能を抑制することを最近見出している。また、分化については、胞巣型横紋筋肉腫細胞で *PAX3-FKHR* をノックダウンし、CDK4/6 特異的抑制薬 PD0332991 を作用させると、本がん細胞に筋最終分化 (多核融合化) と筋特異的蛋白の発現が誘導され、senescence (寿命による細胞死) が誘導されることを最近我々は見出している (未発表データ)。横紋筋肉腫には、癌抑制遺伝子 p53 の変異や間接的な機能抑制異常があることが知られ²⁷⁾、その下流の

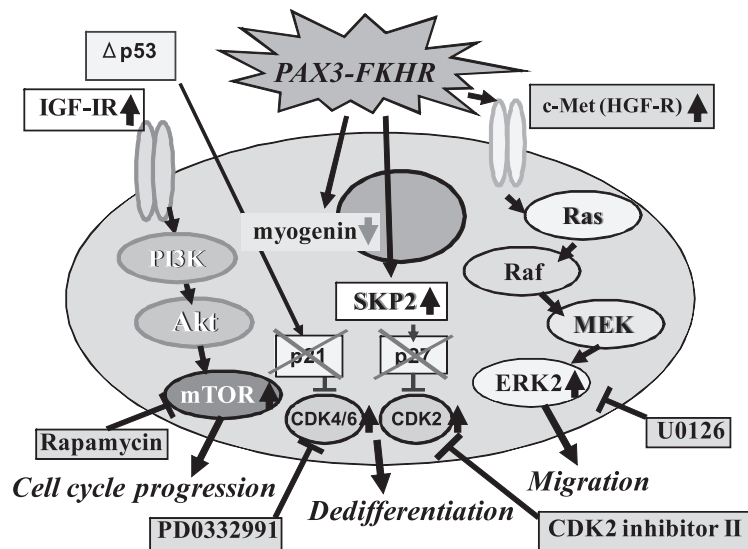


図5 胞巣型横紋筋肉腫におけるキメラ遺伝子 *PAX3-FKHR* の下流の細胞内シグナルと細胞機能と標的分子抑制薬

横紋筋肉腫では、癌抑制遺伝子 p53 の機能異常とインシュリン様成長因子 I 受容体 insulin-like growth factor I receptor (IGFIR) と肝細胞成長因子受容体 hepatocyte growth factor receptor (HGFR) である c-Met の過剰発現があることが知られているが、予後不良な胞巣型横紋筋肉腫に特徴的なキメラ遺伝子 *PAX3-FKHR* は、がん細胞の増殖促進、分化抑制、運動能亢進のすべてに関与していた。

サイクリン依存性キナーゼ 4/6(CDK 4/6) /サイクリン D の機能亢進もあることが報告されている²⁸⁾。Affimetrix 遺伝子チップを用いた我々の解析では、ヒト胞巣型横紋筋肉腫細胞で PAX3-FKHR をノックダウンすると、連動して発現が落ちる遺伝子群があり、そのなかに CDK 抑制因子 p27 kip1 の分解に作用する SKP2 遺伝子が含まれていたため、現在、我々は、PAX3-FKHR の下流には、p27 kip1 の分解亢進とそれに伴うサイクリン依存性キナーゼ 2(CDK2)/サイクリン E 活性の異常亢進があることを推測し、CDK4/6 抑制薬と CDK2 抑制薬の組み合わせ治療の可能性を考え、さらに詳細な検討を進めている。

おわりに

1989年にノーベル医学賞を受賞した Michael Bishop は、すでに 2001年の米国癌治療学会特

別講演で、「癌は、遺伝子の変化を土台として発生するが、今後の展望は癌細胞中に特定の分子標的を同定し、毒性なしの特殊な抗がん剤をデザインできるかにかかっている」と講演している。彼の言うとおりの、遺伝子の変化は、その遺伝子がコードする蛋白(増殖因子レセプター、細胞質内リン酸化蛋白、核蛋白、転写因子など)の変異を生じさせ、さらには蛋白質間相互作用(細胞内シグナル伝達)の異常を引き起こしており、各々のがんの病態を解明することは、各々のがんの特異的な診断マーカーの発見につながるだけでなく、各々の癌に特異的に作用する分子標的治療薬の発見や創薬へと応用できるものと期待できる。将来より効果的で副作用の少ない、新しい抗がん剤とそれらの組み合わせによる新しい多剤併用療法により、近い将来、現在は予後不良な悪性腫瘍患児を救済できる日が来ることが期待される。

文 献

- 1) 社会福祉法人 恩師財団母子愛育会 日本子ども家庭総合研究所編。日本子ども資料年鑑 2008。東京。KTC 中央出版。2008; 116-117.
- 2) 杉本 徹。神経芽腫。大関武彦、近藤直実編。小児科学第 3 版。東京。医学書院。2008; 1359-1364.
- 3) 澤田 淳、今宿晋作、高田 洋、乾 明彦、楠 智一。神経芽細胞腫の早期発見のための Mass Screening—そのシステムづくりについて。日医新報 1974; 2638: 29-31.
- 4) Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, Klein G, Sander J, Schwarz K, Treuner J, Zorn U, Michaelis J. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; 346: 1047-1053.
- 5) Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, Robison LL, Bernstein M, Weitzman S, Bunin G, Levy I, Brossard J, Dougherty G, Tuchman M, Lemieux B. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1041-1046.
- 6) 細井 創、家原知子、松本良文、杉本 徹、澤田 淳。神経芽細胞腫マス・スクリーニングの成果と問題点—マス休止にあたり、文献的考察—。日本がん検診・診断学会誌 2004; 11: 65-70.
- 7) Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, Suita S, Tajiri T, Kusafuka T, Hiyama E, Kaneko M, Sasaki F, Sugimoto T, Sawada T. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer* 2006; 94: 1510-1515.
- 8) Gotoh T, Hosoi H, Iehara T, Kuwahara Y, Osone 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* 2005; 23: 5205-5210.
- 9) Yagyu S, Gotoh T, Iehara T, Miyachi M, Katsumi Y, Tsubai-Shimizu S, Kikuchi K, Tamura S, Tsuchiya K, Imamura T, Misawa-Furihata A, Sugimoto T, Sawada T, Hosoi H. Circulating Methylated DCR2 gene in Serum as an Indicator of Prognosis and Therapeutic Efficacy in MYCN Non-amplified Neuroblastoma Patients. *Clin Cancer Res In Press*.
- 10) Hosoi H, Iehara T, Tsuchiya K, Misawa A, Miyaji M, Yagyu S, Koizumi M, Nishimura T, Tokiwa K, Iwai N, Yanagisawa A, Sugimoto T. Continuous remission in an infant with chest wall malignant rhabdoid tumor after relapse. *J Pediatr Surg* 2007; 42: E9-12.

- 11) 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* 2004; 10: 5940-5948.
- 12) 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* 2008; 14: 1192-1199.
- 13) Misawa A, Hosoi H, Imoto I, Iehara T, Sugimoto T, Inazawa J. Translocation (1;22)(p36;q11.2) with concurrent del (22)(q11.2) resulted in homozygous deletion of SNF5/INI1 in a newly established cell line derived from extrarenal rhabdoid tumor. *J Hum Genet* 2004; 49: 586-589.
- 14) 細井 創. 横紋筋肉腫の治療—横紋筋肉腫に対する世界およびわが国におけるグループスタディの現状と将来の方向性—。小児科診療 2004; 4: 596-606.
- 15) Hosoi H, Teramukai S, Matsumoto Y, Tsuchiya K, Iehara T, Hara J, Mitsui T, Kaneko M, Hatae Y, Hayashi Y, Mabuchi O, Adachi N, Morikawa Y, Nishimura S, Kumagai M, Takamatsu H, Sawada T, Sugimoto T. A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 137-145.
- 16) Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)*. 1975; 28: 721-726.
- 17) Zhang X, Shu L, Hosoi H, Murti KG, Houghton PJ. Predominant nuclear localization of mammalian target of rapamycin in normal and malignant cells in culture. *J Biol Chem*. 2002; 277: 28127-28134.
- 18) Brunn GJ, Hudson CC, Sekulić A, Williams JM, Hosoi H, Houghton PJ, Lawrence JC Jr, Abraham RT. Phosphorylation of the translational repressor PHAS-I by the mammalian target of rapamycin. *Science* 1997; 277: 99-101.
- 19) Dekanty A, Lavista-Llanos S, Irisarri M, Oldham S, Wappner P. The insulin-PI3K/TOR pathway induces a HIF-dependent transcriptional response in *Drosophila* by promoting nuclear localization of HIF- α /Sima. *J Cell Sci* 2005; 118:5431-5441.
- 20) Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez AA, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H. Von Hippel-Lindau (VHL) disease: an update on the clinico-pathologic and genetic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2008; 15:165-171. Sosman JA, Puzanov I, Atkins MB. Opportunities and obstacles to combination targeted therapy in renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 764s-769s.
- 21) Hosoi H, Dilling MB, Liu LN, Danks MK, Shikata T, Sekulic A, Abraham RT, Lawrence JC Jr, Houghton PJ. Studies on the mechanism of resistance to rapamycin in human cancer cells. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 815-824.
- 22) Hosoi H, Dilling MB, Shikata T, Liu LN, Shu L, Ashmun RA, Germain GS, Abraham RT, Houghton PJ. Rapamycin causes poorly reversible inhibition of mTOR and induces p53-independent apoptosis in human rhabdomyosarcoma cells. *Cancer Res* 1999; 59: 886-894.
- 23) Huang S, Liu LN, Hosoi H, Dilling MB, Shikata T, Houghton PJ. p53/p21(CIP1) cooperate in enforcing rapamycin-induced G(1) arrest and determine the cellular response to rapamycin. *Cancer Res*. 2001; 61:3373-3381.
- 24) Tsuchiya K, Hosoi H, Misawa-Furihata A, Houghton PJ, Sugimoto T. Insulin-like growth factor-I has different effects on myogenin induction and cell cycle progression in human alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma cells. *Int J Oncol* 2007; 31: 41-47.
- 25) Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, Tirabosco R, Lim JF, Maurer HM, Bridge JA, Crist WM, Triche TJ, Barr FG. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2672-2679.
- 26) Kikuchi K, Tsuchiya K, Otabe O, Gotoh T, Tamura S, Katsumi Y, Yagyu S, Tsubai-Shimizu S, Miyachi M, Iehara T, Hosoi H. Effects of PAX3-FKHR on malignant phenotypes in alveolar rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 365: 568-574.
- 27) Xia SJ, Pressey JG, Barr FG. Molecular pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 97-104.
- 28) Saab R, Bills JL, Miceli AP, Anderson CM, Khoury JD, Fry DW, Navid F, Houghton PJ, Skapek SX. Pharmacologic inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 activity arrests proliferation in myoblasts and rhabdomyosarcoma-derived cells. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 1299-1308.

著者プロフィール



細井 創 Hajime Hosoi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学・教授，
医学部医学科 専門教育小児科学教室・教授，附属病院小児科・診療部長

略 歴：1982年3月 京都府立医科大学医学部卒業
1982年5月 京都府立医科大学附属病院研修医，小児科勤務
1984年7月 愛生会山科病院小児科勤務
1984年10月 京都八幡病院小児科勤務
1985年4月 済生会滋賀県病院小児科勤務
1986年4月 京都府立医科大学附属病院修練医，小児科勤務
1987年4月 京都八幡病院小児科勤務
1991年4月 京都府立医科大学教室助手，小児科学教室勤務
1994年7月 米国セントジュード小児研究病院
Postdoctoral Research Associate
1997年7月 京都府立医科大学教室助手，小児科学教室勤務
2000年10月 京都府立医科大学学内講師，小児科学教室勤務
2002年10月 京都府立医科大学講師，小児科学教室勤務
2005年4月 京都府立医科大学助教授，小児科学教室勤務
2006年10月 米国セントジュード小児研究病院 Visiting Scientist
2008年4月 現職

専門分野：小児科学，小児悪性腫瘍学，小児アレルギー

主な業績：1. Hosoi H, Teramukai S, Matsumoto Y, Tsuchiya K, Iehara T, Hara J, Mitsui T, Kaneko M, Hatae Y, Hayashi Y, Mabuchi O, Adachi N, Morikawa Y, Nishimura S, Kumagai M, Takamatsu H, Sawada T, Sugimoto T. A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. *Int J Clin Oncol*. 12: 137-145, 2007.

2. Tamura S, Hosoi H, Kuwahara Y, Kikuchi K, Otabe O, Izumi M, Tsuchiya K, Iehara T, Gotoh T, Sugimoto T. Induction of apoptosis by an inhibitor of EGFR in neuroblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 358: 226-232, 2007.

3. Tsuchiya K, Hosoi H, Misawa-Furihata A, Houghton PJ, Sugimoto T. Insulin-like growth factor-I has different effects on myogenin induction and cell cycle progression in human alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma cells. *Int J Oncol*. 31: 41-47, 2007.

4. Hosoi H, Iehara T, Tsuchiya K, Misawa A, Miyaji M, Yagyu S, Koizumi M, Nishimura T, Tokiwa K, Iwai N, Yanagisawa A, Sugimoto T. Continuous Remission in an Infant with Chest Wall Malignant Rhabdoid Tumor after Relapse. *J Pediatr Surg*. 42(10): E9-12. 2007.

5. Ozone S, Hosoi H, Tanaka K, Tsuchiya K, Iehara T, Morimoto A, Hashida T, Yamashita M, Kawabata K, Nishijo K, Toguchida J, Hata J, Sugimoto T. A case of a Ewing sarcoma family tumor in the urinary bladder after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 29(12): 841-844, 2007.

6. Kikuchi K, Tsuchiya K, Otabe O, Gotoh T, Tamura S, Katsumi Y, Yagyu S, Tsubai-Shimizu S, Miyachi M, Iehara T, Hosoi H. Effects of PAX3-FKHR on malignant phenotypes in alveolar rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 365(3): 568-574, 2008.

7. Ozone S, Hosoi H, Tsuchiya K, Misawa A, Iehara T, Sugimoto T. Low-dose Protracted Irinotecan as a Palliative Chemotherapy for Advanced Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. In Press.

8. Yagyu S, Gotoh T, Iehara T, Miyachi M, Katsumi Y, Tsubai-Shimizu S, Kikuchi K, Tamura S, Tsuchiya K, Imamura T, Misawa-Furihata A, Sugimoto T, Sawada T, Hosoi H. Circulating Methylated DCR2 gene in Serum as an Indicator of Prognosis and Therapeutic Efficacy in MYCN Non-amplified Neuroblastoma Patients. *Clin Cancer Res*. In Press.