

<特集「個体発生と細胞分化の医学」>

筋発生分化と横紋筋肉腫の発生病態

菊地 顕*, 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

Skeletal Muscle Development and Tumorigenic Mechanism of Rhabdomyosarcoma

Ken Kikuchi and Hajime Hosoi

Department of Pediatrics,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

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、転移を認める例はは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、発生病態の解明が急務である。本稿では本腫瘍の分子機構、腫瘍起源について、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-FOXO1A, p53.

Abstract

Rhabdomyosarcoma is the most frequent soft tissue sarcoma in the pediatric population. Two main histopathologic variants have been described, embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma. Patients with high stage alveolar rhabdomyosarcoma have continued to experience a poor prognosis for the last 40+ years despite multidisciplinary advances in treatment for lower stage disease. Patients with embryonal rhabdomyosarcoma have a better prognosis; however, when these patients have metastatic spread the overall survival is only 40%. In order to develop novel agents and new approaches to cure the patients, we need to reveal the pathogenesis of rhabdomyosarcoma.

In this paper, we review the latest knowledge for the genetic abnormalities and the tumor cell origin in rhabdomyosarcoma.

Key Words: Alveolar rhabdomyosarcoma, Embryonal rhabdomyosarcoma, PAX3-FOXO1A, p53.

はじめに

横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma, 以下 RMS) は小児でもっとも頻度の多い軟部悪性腫瘍で 100 万人に 5 人の割合で発生するとされている¹⁾。胞巣型 (alveolar RMS, 以下 ARMS と略す) と胎児型 (embryonal RMS, 以下 ERMS と略す) の 2 大組織型亜型があり, 異なった臨床像を示す。すなわち, ERMS は幼児に多く, 原発部位は頭頸部, 尿生殖器に多く, 長期予後は比較的良好である。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²⁾。

近年, 肉腫全体の約 1/3 には各肉腫特異的キメラ遺伝子が発現していることが知られるようになった³⁾。RMS では ARMS の約 80% に染色体転座 $t(2;13)(p35;q14)$ あるいは $t(1;13)(p36;q14)$ が認められ, それぞれキメラ遺伝子 *PAX3-FOXO1A*, *PAX7-FOXO1A* 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⁴⁾⁵⁾。また, 最近では, *PAX3* をパートナーとする新たなキメラ遺伝子 *PAX3-NCOA1*, *PAX3-NCOA2* も同定されている⁶⁾⁷⁾ が, ARMS に特異的であるかは未だ不明である。一方, ERMS では特異的キメラ遺伝子の発現はなく, しばしば様々な染色体異常を認め, その多くで癌抑制遺伝子 *p53* 経路の不活化が認められる²⁾。

筋細胞は, 神経管の左右に発生する体節の多能性中胚葉細胞の筋細胞系譜への決定とそれに引き続く分化によって形成される。前駆細胞である筋芽細胞は, 一定の細胞数に増殖するとともに筋肉予定領域に移動し, 互いに融合して多核の筋管細胞になる。一方, 骨格筋の組織幹細胞は筋線維の形質膜と基底膜の間に存在するサテライト細胞である⁸⁾。サテライト細胞は *PAX7* を発現マーカーとし, 有糸分裂的に休止期の状態で存在する。サテライト細胞は筋損傷等により速やかに活性化し, 筋分化制御因子の 1 つである *MYOD1* を発現して筋芽細胞となる⁹⁾。

RMS はその名のとおりに横紋筋を含む軟部組

織に形成されることから, 筋細胞系譜すなわち筋前駆細胞や筋芽細胞などがその起源であると考えられてきた。本稿では RMS の分子機構, 腫瘍起源について, 最新の知見を概説する。

横紋筋肉腫の分子機構

1. 胞巣型横紋筋肉腫

ARMS では 2 つの染色体転座, $t(2;13)(p35;q14)$ と $t(1;13)(p36;q14)$ が知られている。切断点にはそれぞれ *PAX3*, *PAX7* と *FOXO1A* がコードされている。*PAX3*, *PAX7* は転写因子 paired box family に分類され, とともに神経系, 骨格筋の発生に関与しているが, その発現パターン, 発現のタイミングが異なる。体節の分化において, *PAX7* は *PAX3* の後で活性化され, より長期間発現を認める。成熟マウスにおいて, *PAX7* は広くサテライト細胞で発現しているが, *PAX3* は一部にしか発現を認めない。*PAX3* の分化における重要性は, *PAX3* の転写活性ドメインにゲノム欠損を持つ患者 (Waardenburg syndrome) とマウス (Spotch phenotype) に見てとれる。神経管, 神経堤由来組織の奇形に加え, 体幹部に比し, 四肢筋肉の高度な発生障害を示す。*PAX7* 突然変異モデルは神経堤由来組織の奇形に加え, サテライト細胞欠損に伴う骨格変異を示す。

PAX3-FOXO1A, *PAX7-FOXO1A* は *PAX3*, *PAX7* の 5' 端側 7 番イントロンと *FOXO1A* の 3' 端側 1 番イントロンが融合してできる。このキメラ遺伝子からできるキメラ蛋白は *PAX3*, *PAX7* の無傷な DNA 結合ドメインと *FOXO1A* の無傷なトランス活性化ドメインを持つ。*PAX3-FOXO1A* の転写活性は, 野生型 *PAX3* のそれより強いことが知られているが, その理由の 1 つは, *FOXO1A* の転写活性ドメインが, *PAX3* の N 端側にある転写活性抑制ドメインの影響を受けないためであると考えられている¹⁰⁾。

FOXO1A はフォークヘッド転写因子ファミリーの 1 つで, 代謝, 細胞増殖, アポトーシス, さらに細胞分化にも機能している。細胞内での局在は *AKT/PI3K* シグナル伝達によるリン酸化によって制御されており, *AKT* シグナルに

よりリン酸化を受けた FOXO1A は、細胞核内から細胞質へ移動し、上記の機能が制御される。また血清枯渴により FOXO1A は、リン酸化とは無関係に核内に移行し、筋芽細胞の融合に機能していると報告されている¹¹⁾。一方、PAX3-FOXO1A, PAX7-FOXO1A キメラ蛋白は AKT シグナルに影響されることなく、核内に存在することができるという¹²⁾。

以上より、両キメラ遺伝子を発現する ARMS では、PAX3, PAX7 DNA 結合ドメインを介して無秩序に転写活性化されている下流遺伝子によって、本腫瘍発生が誘導されていることが推測される。すなわち、gain of function が本腫瘍発生に重要な役割をしていることが考えられる。

2. 胎児型横紋筋肉腫

ARMS と違い、ERMS には一貫した遺伝子異常は報告されていない。その多くは散発的な発生だが、一方、一部の家族性腫瘍症候群 (Li-Fraumeni 症候群, Beckwith-Wiedemann 症候群, Costello 症候群, Neurofibromatosis Type-1, Noonan 症候群, Gorlin 症候群および遺伝網膜芽腫) での合併報告もある。

転写因子 p53 は腫瘍抑制因子として知られており、アポトーシス、細胞周期、分化および老化に関与している。p53 の生殖細胞突然変異は Li-Fraumeni 症候群の原因として知られており、本症候群患者の多様な悪性腫瘍発症リスクに起因していると考えられている。また、p53 の異常は RMS の 1~10% が関与していると報告されている¹³⁾。

Beckwith-Wiedemann 症候群は、臍帯ヘルニア (Exomphalos), 巨舌 (Macroglossia), 巨体 (Giantism) を三主徴とする先天異常症候群である。原因遺伝子座は 11 番染色体短腕 15.5 領域 (11p15.5) で、この領域には多くの刷り込み遺伝子がクラスターを形成して存在する。原因の約 2/3 は、11p15.5 の刷り込み異常によって生じる。11p15.5 には、2つの刷り込みドメイン、KIP2/LIT1 ドメインと IGF2/H19 ドメインがあり、約 30~50% は KIP2/LIT1 ドメインの DNA 低メチル化により KIP2 (CDKN1C) の発現が低下し、約 5~10% では IGF2/H19 ドメインの

DNA 高メチル化により IGF2 の発現が上昇していることがわかっている。17% に父性ダイソミー (patUPD11), 5~7% で KIP2 の遺伝子変異、10% で染色体構造異常が認められる。本症候群患者には、Wilms 腫瘍、肝芽腫、横紋筋肉腫など胎児性腫瘍の発症リスクがあり、小児期に合計 7.5% 合併する¹⁴⁾。

RAS-MAPK 経路は腫瘍形成に重要な経路として知られ、散発性 ERMS においてもいくつかの異常が報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。Neuro-Cardio-Facial-Cutaneous (NCFC) 症候群は、2006 年に B. Neel らによって提唱された、RAS-MAPK 経路の生殖細胞突然変異によって起こる、表現型が重複する先天性遺伝性疾患の総称で、次の症候群が含まれる; Costello 症候群 (HRAS 80~90%), Neurofibromatosis type 1 (NF1), Noonan 症候群 (PTPN11 50%, RAF1 3~17%, SOS1 10~13%, KRAS <5%), LEOPARD 症候群 (PTPN11 90%, RAF1 3%), Cardiofaciocutaneous 症候群 (BRAF 75~80%, MAP2K1, 2 10~15%, KRAS <5%) の 6 症候群である。NCFC 症候群の原因遺伝子はすべて RAS-MAPK 経路のコンポーネントもしくはその制御因子である。これらすべての症候群で ERMS を含む悪性腫瘍発生のリスクが報告されている¹⁷⁻²¹⁾。

Gorlin 症候群とは腫瘍抑制因子 PTCH1 の生殖細胞突然変異によって起こる先天性疾患で、発達上の奇形と遺伝性高発癌性 (基底細胞癌、髄芽腫、線維肉腫等) を併せ持つ神経皮膚症候群である。PTCH1 は Sonic hedgehog (shh) 経路の負の調節因子で、その突然変異は shh 経路の活性化を招くことになるが、本症候群には ERMS の合併も報告されている²¹⁾²²⁾。

遺伝性網膜芽腫の治療生存者は、以降、必ずしも二次癌としてではなく、骨肉腫、黒色腫、軟部悪性肉腫などの悪性腫瘍の発症リスクを持つことが知られている。網膜芽腫生存者の悪性腫瘍に対する素因は RB1 遺伝子の生殖細胞突然変異に起因していることは明白であるが、ERMS の標準化罹患比は 279 と報告されている²³⁾。

以上の知見は、ERMS の発症要因が多様であること、また ERMS が不均一な集団であること

の可能性を示唆している。

横紋筋肉腫の起源

1. 胞巣型横紋筋肉腫

癌治療において腫瘍細胞の起源 (cell of origin) を特定することは治療戦略をたてる上で重要であり、また、癌幹細胞を同定する上でも重要な知見を提供するものと考えられる。Kellerらは、コンディショナルノックインアプローチを用い分化骨格筋細胞に *Pax3:Foxo1a* を発現させることにより、初のマウス ARMS モデル作成に成功した^{24,26)}。 *Pax3* exon 1-7 の下流に *lox* で挟まれた *Pax3* exon 8-10 を、さらに下流に *Foxo1a* exon 2-3 を挿入、Cre リコンビナーゼによって、 *Pax3* が *Pax3:Foxo1a* に変換されるようなコンストラクトを作成し、Cre が *Myf6* で誘導されるようデザインすることで、最終分化した骨格筋でのみ *Pax3:Foxo1a* が発現するような仕組みを作成した (図1)。このようなマウス 228 匹中 ARMS の発生は 1 匹のみであったが、 *p53*、 *Cdkn2a* コンディショナルノックアウトマウスと掛け合わせ

たところ、腫瘍の発生率が上がった (100%)。 *Pax3:Foxo1a* 発現が ARMS を発生させること、 *p53* 経路の異常が発生率を上げること (これのみでは ARMS は発生しない)、以上の結果は *Pax3:Foxo1a* キメラ遺伝子が最終分化した細胞で発現することが、ファーストヒットとして働き、さらに *p53* 経路の異常がセカンドヒットとして働くことを示している。さらに我々は、様々な Cre リコンビナーゼ発現マウスと *p53*、 *Cdkn2a* コンディショナルノックアウトマウスとを掛け合わせることにより、本腫瘍の起源を検討した (図2)。その結果、サテライト細胞 (*Pax7CreER*) から ARMS の発生は認めないこと、筋前駆細胞 (*Pax3Cre*, *Myf5Cre*) や筋細胞 (*Myf6Cre*) でのみ ARMS が発生することを見いだしている (未発表データ)。本結果は、ARMS の発生活動が出生後の成体の組織幹細胞ではなく、胚発生の細胞由来であることを示唆している。さらに注目すべきことは、本マウス由来 ARMS 腫瘍細胞を、 *Pax3:Foxo1a* ノックダウン後、再びマウスに同所性移植したところ、コン

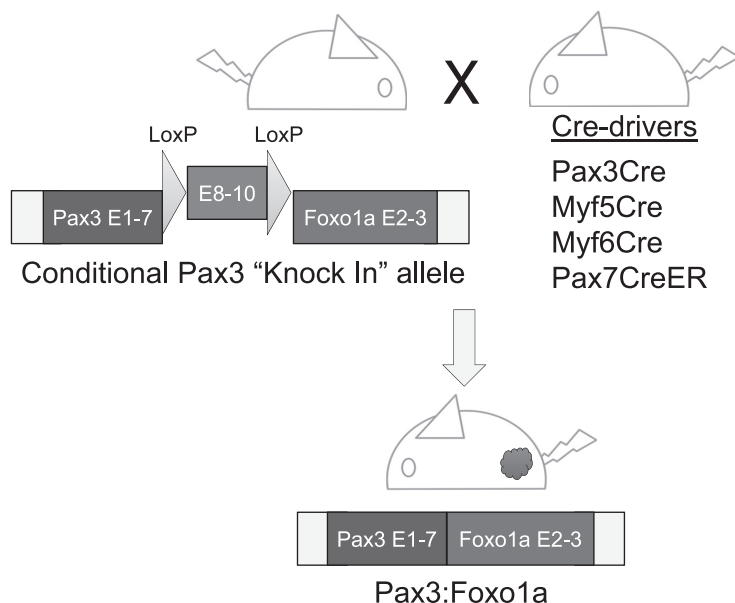


図1 胞巣型横紋筋肉腫マウスモデル。胞巣型横紋筋肉腫特異的キメラ遺伝子 *Pax3:Foxo1a* が Cre/loxP 条件付きノックインアプローチを用い組織特異的、時間特異的に発現する。

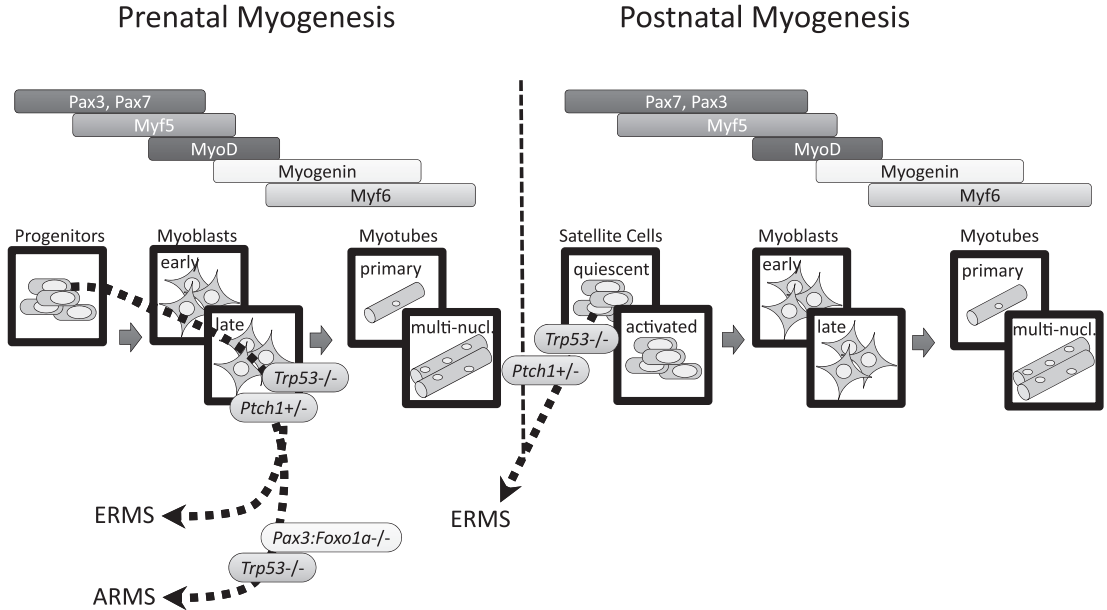


図2 骨格筋発生モデルと胞巢型、胎児型横紋筋肉腫の起源細胞。

トロール (*Pax3:Foxo1a* 発現マウス ARMS 細胞) と比べ、腫瘍発生率に差は認めなかった (投稿中)。本結果は、*Pax3:Foxo1a* が ARMS 腫瘍幹細胞の維持に必ずしも必要ではないこと、また、AMRS 腫瘍幹細胞と ARMS 腫瘍発生起源細胞では *Pax3:Foxo1a* の機能が違うことが示唆され、大変興味深い。

2. 胎児型横紋筋肉腫

Rubin らは、ERMS における腫瘍細胞の起源、および腫瘍発生における遺伝子異常の意義を調べるため、胚発生期での筋前駆細胞 (*Pax3+*)、筋芽細胞 (*Myf5+*, *Myf6+*)、および生後の骨格筋管細胞であるサテライト細胞 (*Pax7+*) で Cre リコンビナーゼが発現する Cre ドライバーマウス系統を作製し、これらを *p53-loxP* マウス、*Ptch1-loxP* マウス、*Rb1-loxP* マウスと掛け合わせた²⁷⁾。その結果、1) ERMS と未分化多形肉腫 (UPS) は同一の連続スペクトラム上に存在すること (ともにすべての Cre ドライバーマウスで発症する)、2) ERMS の mRNA 発現パターンは活性化されたサテライト細胞の特徴と類似していること、3) *Ptch1* ハプロ不全は

ERMS 発症率をあげること、4) *Rb1* は ERMS 修飾因子として働き、組織を未分化にすることが示された。特に興味深いのは、胚発生期の筋前駆細胞、筋細胞、および出生後のサテライト細胞すべてから ERMS が発生する点である。これは、ERMS が筋細胞系譜のどの段階からも発生しうることを示すのみならず、成体の組織幹細胞からも発生しうることを示している。最近、Hatley らは *shh* 経路を脂肪細胞に制限した細胞で活性化させたところ、ERMS を高発症率で発症したと報告した²⁸⁾²⁹⁾。しかし、このモデルでは発症する ERMS は頭頸部のみであった。ERMS の不均一性は、その発生起源細胞 (エピジェネティック) に依る要因と、それに発生する遺伝子異常 (ジェネテック) に依る要因の二つの要因の組み合わせの相違により規定されるのかもしれない。

おわりに

RMS の分子生物学的特性とその起源細胞についての最近の知見を概説した。RMS は小児期で最も頻度の高い軟部悪性腫瘍だが、成人癌

に比べるとその頻度は稀で、米国でも希少疾患に分類されている。このような腫瘍において高発生率なマウスモデルが作製されたことは意義深い。今後、本腫瘍の新たな診断、治療のモデルとして活用されることが期待される³⁰⁻³⁵⁾。

稿を終えるにあたり、筆頭著者留学中の研究指導者である Oregon Health & Science University の Charles Keller 博士に深謝いたします。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Kramer S, Meadows AT, Jarrett P, Evans AE. Incidence of childhood cancer: experience of a decade in a population-based registry. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 49-55.
- 2) Parham DM, Ellison DA. Rhabdomyosarcomas in adults and children: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1454-1465.
- 3) Borden EC, Baker LH, Bell RS, Bramwell V, Demetri GD, Eisenberg BL, Fletcher CD, Fletcher JA, Ladanyi M, Meltzer P, O'Sullivan B, Parkinson DR, Pisters PW, Saxman S, Singer S, Sundaram M, van Oosterom AT, Verweij J, Waalen J, Weiss SW, Brennan ME. Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1941-1956.
- 4) Jothi M, Nishijo K, Keller C, Mal AK. AKT and PAX3-FKHR cooperation enforces myogenic differentiation blockade in alveolar rhabdomyosarcoma cell. *Cell Cycle* 2012; 11: 895-908.
- 5) 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.
- 6) Hosoi H, Kakazu N, Konishi E, Tsuchihashi Y, Hada S, Amaya E, Nakabayashi Y, Misawa-Furhata A, Tabata-Maruyama H, Iehara T, Sugimoto T, Yamane H, Yamasaki M, Shiwaku K, Yanagisawa A, Ono M, Tokiwa K, Iwai N, Hashiba M, Abe T, Sawada T. A novel PAX3 rearrangement in embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 189: 98-104.
- 7) Wachtel M, Dettling M, Koscielniak E, Stegmaier S, Treuner J, Simon-Klingenstein K, Bühlmann P, Niggli FK, Schäfer BW. Gene expression signatures identify rhabdomyosarcoma subtypes and detect a novel t(2;2)(q35;p23) translocation fusing PAX3 to NCOA1. *Cancer Res* 2004; 64: 5539-5545.
- 8) Seale P, Sabourin LA, Girgis-Gabardo A, Mansouri A, Gruss P, Rudnicki MA. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell* 2000; 102: 777-786.
- 9) Nishijo K, Hosoyama T, Bjornson CR, Schaffer BS, Prajapati SI, Bahadur AN, Hansen MS, Blandford MC, McCleish AT, Rubin BP, Epstein JA, Rando TA, Capecchi MR, Keller C. Biomarker system for studying muscle, stem cells, and cancer in vivo. *FASEB J* 2009; 23: 2681-2690.
- 10) Bennicelli JL, Edwards RH, Barr FG. Mechanism for transcriptional gain of function resulting from chromosomal translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5455-5459.
- 11) Bois PR, Grosveld GC. FKHR (FOXO1a) is required for myotube fusion of primary mouse myoblasts. *EMBO J* 2003; 22: 1147-1157.
- 12) del Peso L, Gonzalez VM, Hernandez R, Barr FG, Nunez G. Regulation of the forkhead transcription factor FKHR, but not the PAX3-FKHR fusion protein, by the serine/threonine kinase Akt. *Oncogene* 1999; 18: 7328-7333.
- 13) Kikuchi K, Rubin BP, Keller C. Developmental origins of fusion-negative rhabdomyosarcomas. *Curr Top Dev Biol* 2011; 96: 33-56.
- 14) Shuman C, Beckwith JB, Smith AC, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann Syndrome 1993.
- 15) Chen Y, Takita J, Hiwatari M, Igarashi T, Hanada R, Kikuchi A, Hongo T, Taki T, Ogasawara M, Shimada A, Hayashi Y. Mutations of the PTPN11 and RAS genes in rhabdomyosarcoma and pediatric hematological malignancies. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45: 583-591.
- 16) Martinelli S, McDowell HP, Vigne SD, Kokai G, Uccini S, Tartaglia M, Dominici C. RAS signaling dysregulation in human embryonal Rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48: 975-982.
- 17) Ferrari A, Bisogno G, Macaluso A, Casanova M,

- D'Angelo P, Pierani P, Zanetti I, Alaggio R, Cecchetto G, Carli M. Soft-tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Cancer* 2007; 109: 1406-1412.
- 18) Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C: 72-77.
- 19) Gripp KW, Lin AE. Costello Syndrome 1993.
- 20) Moschovi M, Toulaitou V, Papadopoulou A, Mayakou MA, Nikolaidou-Karpathiou P, Kitsiou-Tzeli S. Rhabdomyosarcoma in a patient with Noonan syndrome phenotype and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 341-344.
- 21) Xia SJ, Pressey JG, Barr FG. Molecular pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 97-104.
- 22) Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med* 2004; 6: 530-539.
- 23) Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Tarone RE, Fraumeni JF, Jr. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 24-31.
- 24) Keller C, Arenkiel BR, Coffin CM, El-Bardeesy N, DePinho RA, Capecchi MR. Alveolar rhabdomyosarcomas in conditional Pax3:Fkhr mice: cooperativity of Ink4a/ARF and Trp53 loss of function. *Genes Dev* 2004; 18: 2614-2626.
- 25) Keller C, Capecchi MR. New genetic tactics to model alveolar rhabdomyosarcoma in the mouse. *Cancer Res* 2005; 65: 7530-7532.
- 26) Keller C, Hansen MS, Coffin CM, Capecchi MR. Pax3:Fkhr interferes with embryonic Pax3 and Pax7 function: implications for alveolar rhabdomyosarcoma cell of origin. *Genes Dev* 2004; 18: 2608-2613.
- 27) Rubin BP, Nishijo K, Chen HI, Yi X, Schuetze DP, Pal R, Prajapati SI, Abraham J, Arenkiel BR, Chen QR, Davis S, McCleish AT, Capecchi MR, Michalek JE, Zarzabal LA, Khan J, Yu Z, Parham DM, Barr FG, Meltzer PS, Chen Y, Keller C. Evidence for an unanticipated relationship between undifferentiated pleomorphic sarcoma and embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Cell* 2011; 19: 177-91.
- 28) Hatley ME, Tang W, Garcia MR, Finkelstein D, Millay DP, Liu N, Graff J, Galindo RL, Olson EN. A mouse model of rhabdomyosarcoma originating from the adipocyte lineage. *Cancer Cell* 2012.
- 29) Kikuchi K, Keller C. The not-so-skinny on muscle cancer. *Cancer Cell* 2012; 22: 421-422.
- 30) Abraham J, Chua YX, Glover JM, Tyner JW, Loriaux MM, Kilcoyne A, Giles FJ, Nelon LD, Carew JS, Ouyang Y, Michalek JE, Pal R, Druker BJ, Rubin BP, Keller C. An adaptive Src-PDGFRα-Raf axis in rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 426: 363-368.
- 31) Abraham J, Nelon LD, Kubicek CB, Kilcoyne A, Hampton ST, Zarzabal LA, Giles FJ, Michalek JE, Rubin BP, Keller C. Preclinical testing of erlotinib in a transgenic alveolar rhabdomyosarcoma mouse model. *Sarcoma* 2011; 2011: 130484.
- 32) Abraham J, Prajapati SI, Nishijo K, Schaffer BS, Taniguchi E, Kilcoyne A, McCleish AT, Nelon LD, Giles FG, Efstratiadis A, LeGallo RD, Nowak BM, Rubin BP, Malempati S, Keller C. Evasion mechanisms to Igf1r inhibition in rhabdomyosarcoma. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 697-707.
- 33) Kikuchi K, Soundararajan A, Zarzabal LA, Weems CR, Nelon LD, Hampton ST, Michalek JE, Rubin BP, Fields AP, Keller C. Protein kinase C iota as a therapeutic target in alveolar rhabdomyosarcoma. *Oncogene* 2013; 32: 286-295.
- 34) Nishijo K, Chen QR, Zhang L, McCleish AT, Rodriguez A, Cho MJ, Prajapati SI, Gelfond JA, Chisholm GB, Michalek JE, Aronow BJ, Barr FG, Randall RL, Ladanyi M, Qualman SJ, Rubin BP, LeGallo RD, Wang C, Khan J, Keller C. Credentialing a preclinical mouse model of alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 2009; 69: 2902-2911.
- 35) Taniguchi E, Nishijo K, McCleish AT, Michalek JE, Grayson MH, Infante AJ, Abboud HE, Legallo RD, Qualman SJ, Rubin BP, Keller C. PDGFR-A is a therapeutic target in alveolar rhabdomyosarcoma. *Oncogene* 2008; 27: 6550-6560.

著者プロフィール



菊地 顕 Ken Kikuchi

所属・職：京都府立医科大学小児科学教室・特任助教

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. Kikuchi K, Soundararajan A, Zarzabal LA, et al. Protein Kinase C iota as a Therapeutic Target in Alveolar Rhabdomyosarcoma. *Oncogene* 2013; 32: 286-95.
2. Kikuchi K, Wettach GR, Ryan CW, et al. MDM2 Amplification and PI3KCA mutation in a Case of Sclerosing Rhabdomyosarcoma. *Sarcoma* 2013 in press.
3. Kikuchi K, Keller C. The not-so-skinny on muscle cancer. *Cancer Cell* 2012; 22: 421-2.
4. Kikuchi K, Tsuchiya K, Otabe O, et al. Effects of PAX3-FKHR on malignant phenotypes in alveolar rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 365: 568-574.